

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1928-1929. — N° 75

Étude de la
Triméthyl - Dioxyquinoxypurine
(Oxyquinothéïne)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Décembre 1929

pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par Jules-Robert BOURDON

Élève de l'École de Santé Militaire

Né le 14 Février 1906

à Lambersart (Nord)

LYON

IMPRIMERIE SIBILAT

32, rue Molière, 32

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1928-1929. — N° 75

Étude de la
Triméthyl - Dioxyquinoxypurine
(Oxyquinothéïne)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Décembre 1929

pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

par Jules-Robert BOURDON

Élève de l'École de Santé Militaire

Né le 14 Février 1906

à Lambersart (Nord)

LYON

IMPRIMERIE SIBILAT

32, rue Molière, 32

PERSONNEL de la FACULTÉ

Doyen honoraire	M. ROLLET.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. L. HUGOUNENQ.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryn-ologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie	COURMONT (J.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Faüriculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	MAZEL	CHEVALLIER	MARTIN (Joseph)
TRILLAT	SANTY	DUMAS	ROCHET (Ph.)
SARVONAT	DUNET	DUFOURT	WERTHEIMER
FLORENCE (G.)	CHALIER (André)	DEVIC	GATE
ROCHAIX	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE	BERNHEIM
RHENTER	NOEL	MANCEAU	DECHAUME
			POLLOSSON

M. BAYLE, Secrétaire



Examineurs de la Thèse

MM. SAVY, *Président*; DEVIC, *Assesseur*
MM. MANCEAU et DECHAUME, *Agrégés*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de mon inaltérable affection.

A LA MÉMOIRE DE MON PETIT FRÈRE FRANCIS

A MON FRÈRE

A MES SOEURS

A TOUS LES MIENS

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY,
Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Lyon

Il a bien voulu accepter la présidence de cette thèse après nous avoir guidé de ses conseils au cours de notre travail, et accueilli dans son service avec la plus constante amabilité.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MANCEAU,
Pharmacien Commandant,
Professeur agrégé du Val-de-Grâce,
Professeur agrégé de la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

Nous n'oublierons jamais la constante bonté dont il fit preuve à notre égard.

En faible témoignage de notre gratitude.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Depuis une cinquantaine d'années, la thérapeutique symptomatique de la douleur a fait d'immenses progrès. Il est très loin le temps où nos grand'mères, pour calmer leurs migraines, pour apaiser leurs névralgies, étaient obligées de respirer leur « flacon de sels » ! ! !

Depuis le jour où Knorr découvrit l'antipyrine, que Filehne introduisit dans la thérapeutique en 1884, on a assisté à la floraison de toute une série de médicaments auxquels on a donné le nom générique d'Anal-gésiques-Antithermiques, et que leur abondance même a fait ranger dans toute une série de sous-classifications variables suivant les auteurs. Certains d'entre eux, comme l'acide acétylsalicylique, vulgarisé sous le nom d'aspirine, ont connu et connaissent encore une vogue immense et bien méritée puisqu'elle est fondée sur leur efficacité.

Aussi n'est-ce pas le but de ce modeste travail que de médire des analgésiques antithermiques actuellement existants. En entreprenant l'étude de la triméthylldioxyquinoxypurine, corps qui résulte de la *combinaison* de deux médicaments, qui depuis longtemps occupent en thérapeutique une place très importante — la quinine et la caféine — nous ignorions totalement quels résultats nous vaudraient nos recherches, tant au point de vue physiologique qu'au point de vue

thérapeutique. Nous verrons quelle suite de raisonnements nous a permis d'arriver à la notion que l'Oxyquinothéine devait être un analgésique antithermique. Une fois ce fait prouvé, il était intéressant de rechercher si ce produit, presque toujours bien supporté, n'était pas capable de remplacer les autres analgésiques dans les cas où ceux-ci se révélaient mal tolérés par les malades, ou d'une efficacité insuffisante. De plus, étant donnée sa composition, de préciser les cas où son emploi se trouvait indiqué de préférence à tel ou tel autre.

Les résultats que nous avons obtenus, consignés dans les quelque quarante observations que nous avons choisies, avec intention, parmi de nombreuses autres, nous permettent de supposer que nous avons vérifié, du moins en partie, les différentes hypothèses que nous venons d'exposer.

Bien heureux si ces recherches peuvent, à l'avenir et pour leur toute petite part, contribuer à atteindre le but si noble que se propose la Médecine, à réaliser l'idée si haute que nos Maîtres nous ont inculquée : « Obtenir, à défaut d'une guérison complète, le soulagement de la souffrance humaine ».

Quelques mots d'historique sur la Quinine, ses dérivés et composés

Au xvi^e siècle, le quinquina fit son apparition en Europe : fort probablement alchimistes et paracelsiens essayèrent-ils d'en tirer la « *quintessence* ». Mais la précieuse écorce demeura longtemps très rare et il est certain que les recherches, sur un produit qu'on ne pouvait se procurer qu'à prix d'or, demeurèrent fort restreintes.

Au xviii^e siècle et surtout au début du xix^e, les chercheurs se multiplièrent : Buquet et Cornette en 1779 ; Armand Seguin en 1802, qui vit que les quinquinas fournissant les meilleurs résultats thérapeutiques donnent un précipité avec le tannin ; Vauquelin, en 1803, isole du quinquina une « *substance résinoïde* » ; Reuss, en 1809, découvre un « *amer cinchonique* » représentant en réalité l'ensemble des principes de l'écorce ; Gomez, Plaff, Serteuner l'étudient ensuite. De Lisbonne isole le premier la cinchonine en 1811. Enfin, en 1820, les pharmaciens militaires Pelletier et Caventou, recherchant la cinchonine de Gomez dans le quinquina jaune, obtinrent une substance jaunâtre, nullement cristalline, soluble dans l'éther (alors que la cinchonine l'est très peu), se dis-

solvant dans tous les acides et formant ensuite des sels très blancs : la quinine était trouvée.

Cette découverte fut aussitôt le point de départ de nombreuses études, les essais se multiplièrent.

Essais *physiologiques* avec Magendie, puis Chaumel, Coutanceau, Fouquier, Double.

Essais thérapeutiques ; nul n'a encore oublié les luttes ardentes qui se livrèrent entre les partisans et les détracteurs de la quinine. Les uns voulaient faire de celle-ci la panacée universelle et l'administraient sans tenir aucun compte de ses indications, ni de ses doses, ni de sa toxicité possible. Aussi n'eurent-ils que des mécomptes et la célèbre observations du médecin Bazire, contée par Réveillon à Guersant et rapportée par le *Répertoire des Sciences médicales*, tome XXXI, art. « Quinquina », est encore présente à toutes les mémoires.

Néanmoins, certains essais furent faits qui donnèrent les résultats les plus merveilleux : Maillot, en 1856, remplaça chez les paludéens la saignée par l'administration de quinine, et les soldats d'Algérie appelaient son service « le service où l'on ne meurt pas ». Maillot avait d'autant plus de mérite que la quinine avait de passionnés détracteurs. Broussais en tête, Broussais qui rendait la quinine responsable de la plupart des affections inflammatoires que l'on pouvait rencontrer avec le paludisme. Encore en 1912, Aud'hui, dans son *Traité de Thérapeutique*, disait : « le sulfate de quinine devient un poison redoutable entre les mains peu habiles et peu mesurées. On peut dire qu'il a fait autant de mal, si ce n'est plus, que la « malaria »,

Actuellement d'ailleurs l'ère des discussions est close. De nombreuses recherches expérimentales et cliniques ont montré toute la valeur de la quinine, non seulement comme remède spécifique du paludisme, mais encore dans de nombreux autres cas dans lesquels, seule ou associée à d'autres médicaments, sa valeur thérapeutique ne saurait être niée.

Parallèlement aux essais physiologiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques, se poursuivaient des recherches *chimiques*.

On essaya toutes les combinaisons possibles de la quinine avec des acides. Mais les nombreux sels de quinine ainsi obtenus, d'après les recherches de de Beurmann, Regnauld, Villejean, ont tous une action à peu près identique. On se contenta alors de les classer d'après leur teneur en quinine et leur degré de solubilité.

Puis on chercha à obtenir par les procédés chimiques classiques des dérivés de la quinine : on ne réussit, en général, qu'à modifier l'enchaînement primitif de la molécule et les produits obtenus : isoquinine, apoquinine, etc..., ne présentèrent plus les propriétés de la quinine.

Enfin, on voulut essayer d'obtenir une combinaison de la quinine non plus avec des acides — ce qui n'ajoutait rien ou presque rien aux propriétés de la quinine — mais avec des corps ayant par eux-mêmes une valeur thérapeutique certaine, susceptibles d'ajouter leur action à celle de la quinine. On espérait aussi que peut-être à ces actions simultanées s'ajouteraient des qualités spécifiques qui donneraient plus de valeur

encore à la combinaison trouvée. Or, il est un corps dont l'efficacité ne peut être mise en doute, et qui est employé très souvent en association avec la quinine : nous voulons dire la *caféine*. Qu'on ouvre n'importe quel traité de thérapeutique, et il serait bien étonnant que l'on n'y trouve pas une formule renfermant ces deux corps. C'est ainsi que G. Robin et Coyon donnent :

Phénacétine	2 à 4 gr.
Caféine	0 gr. 20 à 0 gr. 40
Salicylate de quinine	2 à 4 gr.

à diviser en 10 cachets.

Dans le *Précis de pratique médicale* du Professeur Savy, nous trouvons :

Antipyrine	0 gr. 50
Chlorhydrate de quinine	0 gr. 20
Caféine	0 gr. 10

pour un cachet.

Et nous pourrions multiplier les exemples. De là à vouloir employer quinine et caféine, non plus simplement en association, mais sous forme d'un corps nouveau qui résulterait de leur combinaison et jouirait des mêmes propriétés, activées, auxquelles s'en ajouteraient peut-être d'autres, il n'y avait qu'un pas. Des recherches furent faites dans ce but.

Mais, dès l'abord, on se heurtait à une difficulté qui pouvait paraître insurmontable. En effet, quinine et caféine sont toutes deux des corps à réaction alcaline. Comment obtenir leur combinaison ?

Les Allemands (Kreidmann, 1900) y réussirent de la façon suivante :

Deux parties de chlorhydrate de quinine et une partie de caféine sont traitées avec environ six parties d'eau distillée et dissoutes par agitation : la dissolution est facilitée par un léger chauffage. La solution épaisse, jaunâtre est abandonnée à la cristallisation dans des vases ouverts. Les cristaux qu'on en retire, séchés, sont recristallisés deux fois par l'adjonction de la moitié de leur poids d'un mélange contenant une partie de caféine et de deux de chlorhydrate de quinine. Le produit ainsi obtenu présente à l'analyse la composition suivante :

Caféine.	38 %
Quinine	56 %
Acide chlorhydrique.....	6,54 %

Il se dissout dans la moitié de son poids d'eau à la température ordinaire, davantage encore en chauffant légèrement (Schroeder et Kramer).

Il est possible que ce produit, que les Allemands baptisèrent « Basicine », représente une véritable combinaison caféine-quinine. Cependant, d'après Moreau et Crolas (Précis de Pharmacie chimique), ce ne serait qu'un simple mélange. Quoiqu'il en soit, il présente des inconvénients. Tout d'abord, qu'il présente des inconvénients. Tout d'abord, qu'il s'agisse d'une combinaison ou d'un mélange, il n'existe qu'en solution, et pour isoler le produit à l'état solide on se heurte à des difficultés telles qu'elles constituent une impossibilité pratique : dès que l'on atteint une certaine concentration, il s'effectue un dédoublement des constituants.

A noter de plus que dans la préparation de la basicine intervient un acide étranger aux principes thérapeutiques de la quinine et de la caféine. La combinaison *directe* entre ces deux corps n'a donc pas lieu.

Pourtant, étant donnée la nature de ces bases : présence d'atomes d'azote, on pouvait espérer produire une combinaison analogue à celle que forment entre elles les bases du quinquina lors du traitement de celui-ci. Cette prévision logique pourtant ne s'est pas vérifiée.

C'est alors que M. Pierre Basset, reprenant à son tour la question, voulut, pour obtenir un produit possédant les effets de la combinaison : quinine-caféine, préparer un dérivé très simple de la quinine dans lequel on pouvait espérer retrouver les propriétés fondamentales de la quinine : l'Oxyquinine, signalée par Schutzenberger (le savant chimiste dont on vient de fêter le centenaire en Sorbonne), dans son compte rendu à l'Académie des Sciences en 1858. D'après cet auteur, on l'obtiendrait en faisant bouillir une solution de sulfate de quinine avec l'Azotite de K. Il se dégage de l'azote en abondance. Après refroidissement, on précipite par Az H^3 , ce qui fournit le corps en grains cristallins solubles dans l'alcool et l'éther. Malheureusement, malgré de longues recherches, malgré tous les essais faits, en suivant strictement le mode de préparation donné par Schutzenberger, il a été impossible de reproduire l'Oxyquinine. On essaya même d'autres agents d'oxydation tels que le nitrite, le permanganate, les persulfates, les hypochlorites alcalins, voire l'ozone et l'électrolyse. Ils ont donné les mêmes

échecs. Il semble donc bien prouvé que cet auteur a commis une erreur. D'autant plus que le texte lui-même de la communication, très peu explicite, résiste mal à une étude critique approfondie. Néanmoins, tous ces travaux demeurés infructueux ont eu un résultat : ils ont prouvé la difficulté que l'on rencontre à réaliser une combinaison chimique nettement définie, ayant pour base la quinine ou l'un de ses dérivés.

Devant ces difficultés, devant l'impossibilité de partir de l'oxyquinine pour obtenir la combinaison, on se retourna alors du côté de la caféine. Une observation fortuite devait entraîner des déductions et des hypothèses fertiles en résultats. Les quatre atomes d'azote qui rentrent dans la molécule de caféine devaient donner à ce corps un caractère franchement basique. Or, on observe que la caféine donne avec les acides des sels instables : C'est ainsi que le sulfate de caféine, par exemple, subit une hydrolyse instantanée en présence de l'eau.

Comment expliquer cette anomalie ?

On a admis qu'elle était due à la position particulière de l'un des atomes d'H, situé sur un C intercalé entre deux Az. Cette position le rend particulièrement mobile et lui communique un caractère acide qui vient neutraliser en partie la basicité des 4 atomes d'Az. de la molécule. Si l'on substitue un OH à cet H mobile, on obtient l'Hydroxylcaféine ou Oxycaféine et l'on peut vérifier que le caractère acide de l'atome d'H de l'OH substitué a conféré à la molécule entière une acidité qui la rend par exemple soluble dans les alcalis,

insoluble dans les acides minéraux étendus et capable de donner des combinaisons sodiques, potassiques, etc...

· On pouvait conclure de tout cela que l'oxycaféine était capable de se combiner à un alcali organique, tel que la quinine : l'oxyquinothéine ou plus exactement triméthyldioxy-quinoxypurine — combinaison quinine-oxycaféine était découverte.

Etude

Physico-Chimique de l'Oxyquinothéïne

I. — CONSTITUTION

Une amine bi-tertiaire (quinine); un composé à caractère acide (oxy-caféïne) forment une combinaison présentant les caractères d'un sel (oxyquinothéïne) analogue aux combinaisons que donne l'oxycaféïne avec des bases minérales : KOH - NaOH - NH³. Or, NH³ constitue une sorte de transition entre les bases minérales et organiques dans lesquelles on retrouve l'atome d'azote qui confère aux amines leur caractère fonctionnel basique.

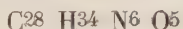
Formules probables :



Oxycaféïne

Quinine

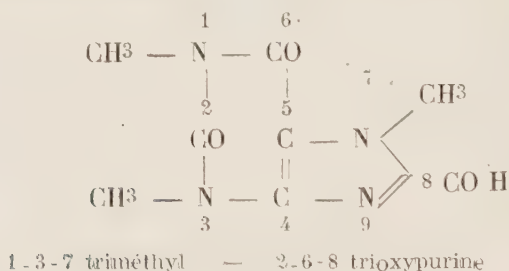
combinés molécule à molécule donnent :



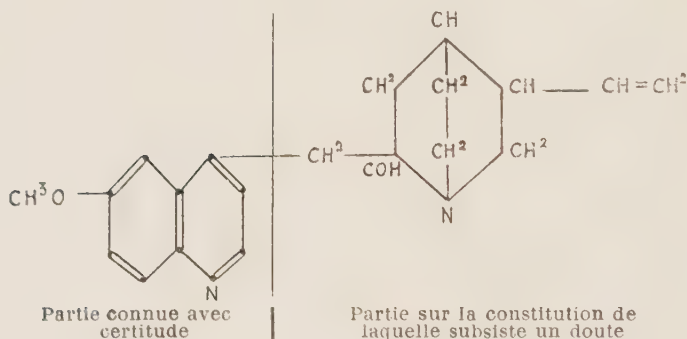
Oxyquinothéïne

Nous sommes obligés d'ajouter « probables » aux formules données car les formules respectives de l'oxycaféïne et de la quinine, surtout de cette dernière, varient suivant les auteurs. A titre d'indication voici les formules développées, telles qu'en général on les admet actuellement.

Oxycaféine (dernière formule D^r F. Fischer)



Quinine

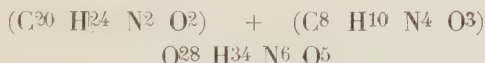


L'expérience démontre qu'on n'est pas arrivé à réaliser la combinaison deux molécules oxycaféine pour une molécule quinine, possibilité que laisserait entrevoir la théorie en raison de la présence sur la quinine de deux fonctions amine tertiaire. Cela s'explique très bien, d'une part par le faible caractère acide de l'oxycaféine et d'autre part par le caractère sensiblement neutre de la combinaison obtenue. En effet, des deux atomes d'azote de la molécule de quinine, celui qui a la plus forte affinité réactionnelle se trouve déjà bloqué par une molécule d'oxycaféine, et

L'autre ne possède qu'un caractère basique très faible (ceci est mis en évidence par l'acidité du sulfate dit neutre).

II. — PREPARATION

La combinaison directe de la quinine (hydrate) a lieu de façon très simple en mettant en présence des quantités moléculaires de ces deux produits.



Pratiquement on opère de la façon suivante. Les réactifs étant pesés séparément et pulvérisés finement, on les mélange et on délaye la poudre ainsi obtenue dans une quantité convenable d'eau distillée.

On agite et l'on observe que l'eau se colore peu à peu en jaune, tandis que le volume des poudres mélangées diminue.

Au fur et à mesure que la combinaison s'effectue, le liquide devient de plus en plus sirupeux, et la coloration de plus en plus foncée. On agite jusqu'à dissolution complète des parcelles solides en suspension. On filtre pour éliminer les impuretés provenant de la quinine (matières colorantes, tannin, hydrate ferrique, etc...).

On recueille le filtrat que l'on évapore en prenant les précautions requises nécessitées par la fragilité relative de l'édifice moléculaire obtenu (la quinine entrant dans la combinaison conserve en effet toute sa sensibilité aux agents physiques : chaleur, lumière, etc...). On obtient en définitive une masse amorphe

vitreuse, de coloration jaunâtre, que l'on traite par les méthodes habituelles d'obtention des extraits secs, et qui fournit une poudre jaune soufre utilisée directement.

III. — PROPRIETES PHYSIQUES

Aspect. — Masse amorphe, vitreuse, inodore, qui pulvérisée fournit une poudre jaune soufre d'aspect résineux.

Saveur. — Extrêmement amère, rappelant, plus accentuée encore, celle de la quinine.

Point de fusion. — 135° (bien inférieur à celui des constituants : quinine fond à 177° , oxycaféine à 345° environ.

Solubilité. — La combinaison quinine-oxycaféine est extrêmement soluble dans l'eau à la température ordinaire.

Les SOLUTIONS DILUÉES sont jaunâtres, fluides, légèrement sirupeuses. Contrairement aux solutions de la plupart des sels de quinine, elles ne présentent aucune *fluorescence* : Nous avons présenté une solution contenant environ 0 gr. 56 d'oxyquinothéine par cm^3 à une source très intense de lumière blanche : alors que, par comparaison, une solution de sulfate de quinine présentait un reflet bleu verdâtre très accentué, la solution du produit étudié n'a donné lieu à aucune observation de fluorescence.

Il y avait lieu ensuite de rechercher si le produit en expérience fournissait une solution vraie ou une solution colloïdale. L'examen de la même solution d'oxy-quinothéine fait avec éclairage latéral sur fond

noir nous a montré qu'il n'y avait dans le liquide examiné aucune apparence de structure colloïdale, pas de particules en suspension (à part quelques poussières), pas de mouvements browniens. Même à l'examen par transparence sous grossissement de 1.400, objectif à immersion de grande ouverture numérique (1.4), on n'a pu séparer aucune particule.

Le liquide paraît parfaitement homogène : on est donc en présence d'une solution *vraie*.

Enfin, pour essayer de mieux caractériser le corps nous l'avons étudié au spectroscope : les spectres obtenus furent photographiés sur plaques Lumière C, dites panchromatiques.

Les poses successives dans chaque spectre sont en progression géométrique dont la raison est 2.

Spectre n° 1 représente la gamme de sensibilité de la plaque Lumière C, laquelle s'étend de 3.300 unités angstrôm à 6.800 environ.

Spectre n° 2 est celui du bisulfate de quinine en solution sous une épaisseur de 2 cm. $\frac{1}{2}$.

La transmission est limitée entre 4.100 et 4.750 unités angstrôm. Ainsi qu'il fallait s'y attendre, tout l'U. V. est absorbé.

Spectre n° 3. — C'est celui de l'oxycaféine en solution potassique. Même dilution, même épaisseur d'écran.

La transmission s'étend depuis l'U. V. jusqu'à la raie F, c'est-à-dire jusqu'à 4.850 unités angstrôm.

Spectre n° 4, très caractéristique. C'est celui de

l'oxyquinothéine. Sa zone de transmission, nettement tranchée, s'étend de 4.350 à 4.850 unités angstrôm. Mais la faculté d'absorption de ce corps est considérable. Pour obtenir son spectre, il a fallu réduire l'épaisseur de l'écran jusqu'à 1 centimètre et *quintupler* le temps de pose.

LES SOLUTIONS CONCENTRÉES sont visqueuses, possèdent un fort pouvoir adhésif. Aux plus fortes concentrations, on finit par obtenir une masse vitreuse que l'on arrive à débarrasser facilement de son eau par le vide.

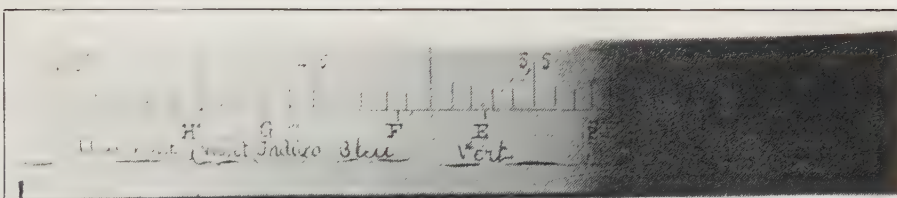
Action de la lumière. — Elle altère à la longue la combinaison qui prend des teintes plus ou moins brunes — phénomène qui rappelle l'action de la lumière sur la quinine, ses sels et ses dérivés.

Action de la chaleur. — Jusqu'à son point de fusion, le produit résiste bien à l'action de la chaleur. A partir de cette température, on constate, selon l'intensité du chauffage et pour un chauffage suffisamment prolongé, un changement d'aspect de la masse vitreuse qui se colore plus ou moins en brun et qui demeure visqueuse par refroidissement. Ce phénomène semble dû à une isomérisation de la quinine combinée à l'oxycaféine, isomérisation analogue à celle qu'on peut observer en fondant le sulfate neutre de quinine (135° également), qui donne rapidement une masse vitreuse, jaunâtre de quinotoxine.

Action de l'humidité. — L'oxyquinothéine est assez hygrométrique. Au contact de l'air humide, la poudre peut facilement s'agglomérer en masse plus ou moins résistante.

SPECTRES

1



2



3



4



Electrisation. — Par frottement, rappelant celle qu'on constate pour l'hydrate de quinine.

IV. — PROPRIETES CHIMIQUES

Le mode de préparation de l'oxyquinothéine permet de la considérer comme une combinaison présentant les caractères d'un sel de quinine dans lequel l'oxycaféine jouerait le rôle d'acide et la quinine le rôle de base.

Cette façon de considérer la constitution de la combinaison quinine-oxycaféine se vérifie par la façon dont elle se comporte vis-à-vis des agents chimiques.

Il est à signaler toutefois que, si l'on a pu préparer la combinaison quinine-oxycaféine une molécule, l'on n'est pas arrivé à la combinaison quinine une molécule, oxycaféine deux molécules, correspondant aux sels neutres de quinine.

Action des acides. — CO_2 , HCL faible : ne précipitent pas la solution d'oxyquinothéine.

Acides minéraux : $\text{SO}_4 \text{H}^2$, HCL fort : dédoublent la molécule en sel de quinine correspondant, mise en liberté d'oxycaféine qui précipite.

Action des bases. — Soude, potasse, ammoniacque provoquent une précipitation de l'hydrate de quinine avec formation de la combinaison correspondante de l'oxycaféine. Cette dernière reste en solution associée à la base.

A noter que dans toutes ces réactions les constituants de l'oxyquinothéine se retrouvent intacts et conservent leurs propriétés thérapeutiques intégralement.

Effets physiologiques de l'Oxyquinothéine sur les Animaux et sur l'Homme

L'oxyquinothéine étant une combinaison molécule à molécule de la quinine et de l'oxycaféine, il était logique de penser que son action physiologique pouvait être analogue à celle d'une simple association de ces produits. Mais, de plus, par suite de la différence existant entre les propriétés chimiques de la combinaison et celle de ses constituants, nous étions en droit de supposer que cette action, tout en étant la même, pouvait néanmoins présenter une différence d'activité, soit en plus, soit en moins. L'hypothèse était également admissible que ce corps, nouveau, pouvait avoir des propriétés lui appartenant en propre.

Nous verrons qu'en fait, si l'expérience n'a vérifié que partiellement cette hypothèse au point de vue physiologique, celle-ci s'est par contre révélée conforme aux faits dans le domaine thérapeutique. Nous étudierons successivement l'action physiologique obtenue avec des doses faibles, puis avec des doses croissantes.

I. — PETITES DOSES

Etude sur le Cobaye

Pour avoir un point de repère dans cette étude, et aussi pour pouvoir comparer l'action de la quinine-oxycaféine combinaison d'une part, quinine-caféine,

association, d'autre part, nous avons « couplé » toutes les expériences.

A deux cobayes, pesant respectivement 550 à 560 grammes, nous avons injecté au premier 0 gr. 06 d'une solution d'oxyquinothéine, au second une dose de solution de chlorhydrate de quinine correspondant à 0 gr. 04. de quinine, et 0 gr. 02 de caféine.

Chez le deuxième cobaye, nous constatons, *dix* minutes après l'injection, une augmentation assez marquée de l'amplitude des contractions cardiaques (1) qui, en même temps, s'accélèrent de façon notable.

De plus, l'animal paraît assez inquiet : il présente, par moments, une exagération des mouvements, et une agilité que ne montre pas un cobaye témoin. Hyperexcitabilité réflexe. La durée de ces phénomènes est d'environ une heure.

Le premier cobaye présente des réactions identiques à celles du premier, mais elles apparaissent *deux* minutes après l'injection et leur durée n'excède pas vingt minutes.

Le lendemain, nous recommençons sur des animaux neutres. Après injection de 0 gr. 09 d'oxyquinothéine d'une part, de 0 gr. 06 de quinine, 0 gr. 03 de caféine d'autre part, nous observons les mêmes phénomènes que la veille, mais plus accentués et d'une durée un peu plus longue. De plus, nous voyons que le cobaye injecté à l'oxyquinothéine présente une polyurie marquée que ne manifeste pas l'autre. Ce dernier, par contre, présente au bout d'une demi-heure des mou-

(1) Au cours de ces expériences, nous avons dû à notre grand regret nous contenter de l'observation directe : le temps nous a manqué pour recourir à l'enregistrement graphique.

vements épileptiformes de la tête qui durent quelques minutes. Il paraît davantage choqué que celui qui a été injecté à l'oxyquinothéine.

Par le résultat des expériences précédentes on peut se rendre compte :

1° que l'action de l'oxyquinothéine sur le cœur, le système nerveux, le rein, se manifeste de façon plus précoce que celle d'une simple association quinine-caféine ;

2° que cette action aux doses faibles est sensiblement la même.

Résultats éloignés. — Le lendemain de l'injection chez les quatre cobayes qui ont reçu quinine-caféine on perçoit au niveau de la piqûre une induration irrégulièrement arrondie, blanchâtre, surélevée, de l'étendue d'une pièce de deux francs environ. Les poils à ce niveau sont tombés, et cela permet de percevoir une augmentation très nette de la température locale.

Deux jours après, la peau à ce niveau a éclaté; existence d'une perte de substance laissant percevoir le derme mortifié escarrifié.

Les jours suivants l'escarre a tendance à s'étendre.

A l'autopsie de l'un de ces cobayes une incision faite au niveau de l'escarre montre une mortification du derme dans toute sa profondeur. Entre le derme et les tissus sous-jacents, on voit un dépôt d'une substance blanche, grenue, qui donne les réactions de la quinine. Il semble bien que c'est cette quinine précipitée au niveau des tissus qui donne lieu aux accidents que nous venons de décrire.

Quant aux quatre cobayes injectés à l'oxyquino-

théine, ils présentèrent le lendemain une légère induration au niveau de la piqure. Mais les accidents décrits après injection de quinine n'eurent lieu que sur un seul d'entre eux : encore était-ce celui qui avait reçu la plus faible dose du produit. Aussi, peut-on, à la rigueur, supposer qu'il s'est agi là d'une infection purement accidentelle.

A l'autopsie, quatre jours après, on ne constate aucun dépôt. L'oxyquinothéine injectée semble donc donner lieu à des phénomènes locaux moins graves que la quinine, peut-être même ne donne-t-elle lieu à aucun trouble.

En tout cas, l'absence de dépôt semble prouver qu'elle pénètre dans l'organisme mieux encore que la quinine par voie sous-cutanée. Nous n'avons pas vérifié chez l'homme.

Etude chez l'Homme

C'est surtout chez l'homme qu'est intéressante l'étude de l'action physiologique des doses faibles d'oxyquinothéine. En effet, ce sont précisément les doses thérapeutiques. Nous entendrons par doses faibles des quantités variant de 0 gr. 15 à 0 gr. 45 (nous noterons en passant que 0 gr. 30 est en général la dose optima pour obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques). Pourtant, il ne faudrait pas tenir un compte trop absolu de cette classification : les susceptibilités particulières de chaque individu, les réactions qu'il présente au médicament sont soumises à des variations telles qu'une dose faible pour les uns peut être, dans certaines conditions, une dose forte pouvant entraîner des troubles, pour les autres.

C'est d'ailleurs à un fait qui n'est pas particulier au médicament que nous étudions : il est certain que, quel que soit l'agent thérapeutique employé, son action variera suivant l'état général du sujet, suivant l'état dans lequel se trouvent ses différents appareils (tube digestif, appareil excréteur, système nerveux, etc...).

Ceci étant posé, voici ce que nous avons constaté chez l'homme sous l'action de doses faibles d'oxyquinothéine.

I. — ACTION SUR L'APPAREIL VASCULAIRE

Cœur. — Chez un homme dont le système vasculaire ne présente aucune lésion, l'oxyquinothéine se comporte comme un tonique du cœur : l'énergie et l'amplitude des contractions cardiaques s'accroissent ; le poulx devient mieux frappé, plus dur ; sa fréquence se trouve légèrement augmentée : de 80 il passe à 84 dix minutes après l'absorption de 0 gr. 15, à 87 après absorption de 0 gr. 30, à 93 après absorption de 0 gr. 45.

Vaisseaux. — On observe une vaso-constriction périphérique qui se traduit par une élévation plus ou moins marquée de la tension artérielle. Celle-ci, lorsqu'elle est normale, n'est que peu ou pas influencée : une tension de 11/6 n'a pas été modifiée par 0 gr. 15, elle est passée de 11 $\frac{1}{2}$ à 6 $\frac{1}{2}$ après absorption de 0 gr. 30.

Par contre, lorsqu'elle est augmentée, elle peut subir un à-coup même avec des doses très faibles d'oxyquinothéine. C'est ainsi que chez un aortique, dont la tension était de 15/6, nous avons, après

absorption de 0 gr. 15, observé une tension de $17/7 \frac{1}{2}$. En même temps, apparition de palpitations, éréthisme cardiaque considérable, le pouls de 90 est passé à 120. Ces phénomènes n'étaient d'ailleurs que passagers et au bout de trois heures tout rentra progressivement dans l'ordre.

On voit donc par ce court exposé que si une dose faible du produit en expérience exerce une action tonique, bienfaisante sur un cœur sain, par contre, son administration à un malade ayant un cœur lésé ou défaillant doit être surveillée de près car sur le cœur elle produit une action qui est fonction, non seulement de la dose employée, mais aussi de l'état antérieur du sujet et de l'état des organes de la circulation.

Les faits observés s'expliquent très facilement : on retrouve, en effet, réunies dans un seul corps les propriétés de la caféine et celles de la quinine à faible dose : dans ces conditions, la caféine augmente l'énergie des battements du cœur et élève la pression artérielle (Jaccoud). Si elle diminue, d'après Leblond et Manquat, la fréquence des pulsations, la quinine, par contre, qui par ailleurs a les mêmes propriétés que la caféine, l'augmente (Jérusalimski).

II. — ACTION SUR LA RESPIRATION

La respiration d'un sujet soumis à des petites doses d'oxyquinothéine n'est pas modifiée ou bien l'est très légèrement.

III. — ACTION SUR L'APPAREIL DIGESTIF

L'oxyquinothéine n'a aucun effet nocif sur l'appareil

reil digestif. Dans les très nombreux cas où nous l'avons administrée, jamais un seul malade ne s'est plaint de l'estomac, même parmi ceux qui souffraient déjà auparavant d'une affection gastrique reconnue. Elle provoque l'hypersécrétion salivaire :

C'est là une propriété qui la rapproche des amers, et que possède également la quinine. Aussi nous est-il permis de supposer que la sécrétion du suc gastrique est aussi augmentée : on peut constater, en effet, un accroissement de l'appétit qui pour n'être pas considérable n'en est pas moins appréciable.

IV. — ACTION SUR LE REIN

L'oxyquinothéine a une action excitatrice sur la sécrétion urinaire, les urines augmentent en quantité. Chez l'homme sain, on voit passer la masse des urines de 24 heures de 1.500 à 1.800 grammes, toutes choses égales d'ailleurs. Chez un malade qui était porteur d'une néphrite chronique, les urines sont passées de 950 à 1.200 grammes après absorption de 0 gr. 30. D'autre part, il est intéressant de noter que, chez les rhumatisants, la diurèse se trouve augmentée lors de l'administration de petites doses d'oxyquinothéine : chez une malade atteinte de rhumatisme chronique déformant du membre supérieur droit, la quantité d'urine, qui était à l'ordinaire de 1.000 gr. en 24 heures, est passée à 1.250 gr. après absorption de 0 gr. 50 par jour.

Cette action sur l'appareil urinaire n'est nullement surprenante. En effet, l'action diurétique de la caféine est bien connue depuis les travaux de Bouchardat, Trousseau, Gübler, pour qui la caféine est « l'idéal

des diurétiques », Huchard, Hayem, etc... Il est donc très vraisemblable que, pour l'oxyquinothéine, comme pour la caféine, l'effet diurétique est dû, comme le prétend Pouchet, à une double action, action directe, excitatrice sur l'épithélium rénal, action sur l'appareil circulatoire (hypertension momentanée).

V. — ACTION SUR L'APPAREIL MUSCULAIRE.

Aux doses thérapeutiques, cette action est peu nette, on peut constater toutefois une légère augmentation de l'activité musculaire, ainsi qu'un faible accroissement de l'excitabilité réflexe.

VI. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Il est reconnu depuis longtemps que le système nerveux présente une susceptibilité particulière, tant à la quinine qu'à la caféine. Pouchet disait: « Il est très exact de dire que, à faible dose, la quinine exerce sur le système nerveux une action sthénique et régulatrice qui va retentir sur tous les appareils. » Le même auteur, dans son étude de la caféine notait que celle-ci, après une courte phase de dépression, produit une phase de bien-être: « l'individu devient gai, léger, parle avec volubilité, éprouve un besoin de mouvement. »

Ces différentes actions, nous avons pu les observer aussi avec l'Oxyquinothéine. Nous avons constaté, chez tous nos malades, cette augmentation du tonus général d'où résulte une sensation de mieux-être, de vie plus intense. Le docteur A..., ayant expérimenté sur lui-même l'action du médicament, nous écrit:

« Alors que l'aspirine produit sur moi une action dépressive allant même parfois, après absorption de plusieurs comprimés, jusqu'à une véritable asthénie passagère, rien de semblable n'a été constaté par moi avec l'Oxyquinothéïne... »

Un fait de plus pourtant nous a frappé : Plusieurs malades ayant pris en une seule fois plusieurs cachets du produit en expérience, nous ont déclaré que celui-ci les « avait fait dormir ». Nous avons d'abord attribué ce résultat à la sédation de la douleur. Mais sa constance nous a paru bizarre, contradictoire même, étant donné l'action excitatrice bien connue de la caféïne.

Tenant à vérifier le fait, nous avons absorbé, en une seule fois, une dose de 0 gr. 45 d'Oxyquinothéïne, dans laquelle se trouvent en combinaison 0 gr. 30 de quinine et 0 gr. 15 d'oxycaféïne. Nous avons constaté auparavant, toutes circonstances étant par ailleurs identiques, qu'une dose de 0 gr. 10 de caféïne était suffisante pour différer le sommeil de plusieurs heures. Nous pûmes, alors, nous rendre compte que non seulement le sommeil ne se trouva pas retardé, mais que son apparition fut même plus rapide qu'à l'ordinaire.

Comment essayer d'expliquer ce fait ? Plusieurs hypothèses sont possibles.

Giacomini et Strumpf ont prétendu que la quinine à faible dose provoquait le sommeil par suite de son action vaso-constrictive sur les centres nerveux. Cela pourrait s'appliquer aussi à l'oxyquinothéïne, qui possède la même action. Mais il faudrait alors consi-

dérer comme vraie l'hypothèse de Claude Bernard, qui pensait que le sommeil physiologique coïncide avec un état momentané d'anémie cérébrale. Or, ceci est encore très discuté.

Une deuxième hypothèse nous paraît plus plausible. Otto Schmiedeberg, dans son étude comparative sur les actions pharmacologiques de quelques dérivés de la purine dit textuellement ceci (Berichte, juillet 1901, page 2250): « Les composés hydrocarbonés de la série grasse, dans des combinaisons assez complexes, ont une action narcotique, comme l'alcool, l'éther, le chloroforme, etc...; ils provoquent l'anesthésie lorsqu'ils sont fixés sous forme de combinaison étherée ou d'éther-sel. » C'est à cette catégorie de composés qu'appartient par exemple le sulfonal. Conformément à cette règle, les dérivés de la purine dans lesquels on introduit le groupement ethoxyl présentent eux aussi une action narcotique très nette. C'est ce qu'a, le premier, remarqué Filehne au cours d'expériences pratiquées avec la 8 éthoxycaféine: « Sur la rana temporaria et le lapin, elle provoque, à côté de convulsions tétaniques accompagnées de contractures des muscles, une degré marqué d'anesthésie. Chez les animaux supérieurs, cette action existe, mais elle est moins marquée... »

Il peut donc être permis de supposer que l'oxycaféine, extrêmement voisine de l'éthoxycaféine (celle-ci n'en diffère que par le groupement C^2H^5 substitué à l'H. mobile de l'oxycaféine), possède, elle aussi, un léger pouvoir hypnotique: ce qui expliquerait fort bien que l'oxyquinothéine (qui est, rappelons-le, une com-

binaison quinine-oxycaféine) ait cette propriété en apparence contradictoire avec sa constitution.

II. — DOSES FORTES ET TOXIQUES

1° CHEZ LA GRENOUILLE.

On note après injection d'un demi centimètre cube d'une solution contenant 0 gr. 06 d'oxyquinothéine par centimètre cube, tout d'abord un état d'insensibilité marquée, inexcitabilité réflexe assez accentuée; les contractions cardiaques, d'abord très augmentées en nombre et en énergie, finissent par devenir plus lentes qu'à l'état normal. Puis apparaissent progressivement des contractures et des mouvements tétaniformes, de la vaso-dilatation de tous les vaisseaux. La mort survient au milieu de phénomènes asphyxiques.

2° CHEZ LE COBAYE.

a) *Injection de l'association quinine-caféine 0 gr. 30-0 gr. 15.*

Cobaye pesant 640 gr.

Aussitôt après l'injection: augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions cardiaques, augmentation des excitabilités musculaire et réflexe.

Un quart-d'heure après: mouvements convulsifs siégeant d'abord à la tête. Peu à peu apparaît une sorte de paralysie du train postérieur: l'animal, lorsqu'il se déplace, se meut uniquement avec ses membres antérieurs. A ce moment, apparaît une anesthésie marquée — inexcitabilité réflexe — puis crises de convulsions généralisées, dans l'intervalle desquelles se manifeste une raideur des quatre membres, don-

nant à l'animal une attitude de tétanique. Au bout de trois-quarts d'heure, couché sur le côté, il présente un série de convulsions à rythme régulier. Débâcle urinaire et diarrhéique.

Une heure après l'injection : apparition de phénomènes respiratoires : inspirations larges, difficiles, entre lesquelles il y a des temps d'arrêt de plus en plus longs; les mouvements du cœur se ralentissent, mais gardent leur violence. Mort au milieu de phénomènes asphyxiques une heure trois-quarts après l'injection.

Autopsie. — Cavité pleurale remplie par un épanchement considérable de sang; cœur arrêté en diastole; poumons rétractés; congestion de tous les viscères, en particulier du rein.

b) *Injection d'oxyquinothéine* : 0 gr. 45.

Cobaye pesant 660 gr.

Aussitôt après l'injection, augmentation de l'amplitude et du nombre de contractions cardiaques; augmentation de l'activité musculaire et de l'excitabilité réflexe. Au bout de *deux heures* seulement l'animal présente des mouvements convulsifs de la tête: secousses fortes se succédant assez rapidement, au nombre d'une dizaine, et suivies d'un arrêt. Polyurie marquée, puis mouvements convulsifs généralisés, auxquels fait suite une sorte de prostration durant laquelle l'animal présente une inexcitabilité réflexe évidente; anesthésie; cœur lent battant violemment. Enfin apparaissent des signes d'asphyxie: inspirations lentes, étendues, difficiles, durant lesquelles l'animal

ouvre largement la bouche; apparition d'écume aux narines, ralentissement du cœur, dont les contractions restent pourtant violentes jusqu'à la fin. Mort quatre heures après l'injection.

Autopsie. — On retrouve les mêmes lésions que sur l'animal ayant reçu l'association quinine-caféine, la congestion rénale y est pourtant plus intense.

Dans les deux cas, nous avons assisté à des phénomènes identiques au point de vue manifestations pathologiques, mais différent au point de vue du moment de leur apparition (nous verrons plus loin l'importance que peut présenter ce fait et les déductions que l'on peut logiquement faire).

L'action élective sur le système nerveux est indéniable. En effet, dans le tableau pathologique qu'ont présenté les animaux soumis aux doses toxiques, ce qui frappe, c'est l'intensité des phénomènes nerveux: insensibilité, inexcitabilité réflexe, contractures, mouvements tétaniformes. Sur le cœur, il semble y avoir d'abord une augmentation de la fréquence et de l'énergie des contractions cardiaques, suivie d'une phase de ralentissement; arrêt en diastole.

La mort survient par suite de l'action toxique sur l'appareil respiratoire: asphyxie.

3° CHEZ L'HOMME.

Il ne nous a pas été possible de déterminer quelle était la dose produisant les premiers phénomènes d'intoxication. Il ne nous a pas non plus été donné d'observer des accidents graves, même avec des doses

s'éloignant considérablement de la dose thérapeutique. C'est ainsi qu'essayant de déterminer la dose nécessaire pour voir apparaître les premiers phénomènes pathologiques, nous avons pu absorber 0 gr. 80 d'oxyquinothéine en l'espace de quatre heures; nous n'avons noté qu'une augmentation marquée de la tension artérielle, qui est passée de 11/6 à 13/7 $\frac{1}{2}$. Le nombre des pulsations passait en même temps de 70 à 95, et le nombre des respirations de 18 à 27.

Pourtant, chez certains malades présentant sans doute une susceptibilité particulière au médicament, nous avons relevé quelques légers phénomènes d'intolérance produits même par une dose assez faible (0 gr. 45); ces phénomènes rappellent absolument ceux que produisent des doses assez fortes de quinine:

Du côté des organes des sens : bourdonnements d'oreilles, bruissements, sifflements, bruits de cloches. Rien du côté des yeux.

Du côté du cerveau: quelques légères sensations de vertige. Nous n'avons jamais remarqué de céphalalgie provoquée par l'absorption d'oxyquinothéine.

Ces symptômes apparaissaient environ une heure et demie après l'absorption. Il est permis de supposer que si chez ces malades on avait augmenté les doses, on eût assisté à l'éclosion de tous les phénomènes toxiques que peut provoquer la quinine. Mais, comme ce n'était pas la notre but, nous avons, au contraire, diminué les doses, de manière à n'obtenir que les effets thérapeutiques.

Or, ceux-ci, remarquons-le, se manifestent environ un quart d'heure après l'absorption. Il y a par consé-

quent un laps de temps assez considérable entre le moment où se produit l'action thérapeutique et celui où se manifeste l'action toxique. Cela est prouvé par les recherches expérimentales exposées plus haut, où nous avons constaté l'apparition beaucoup plus tardive des phénomènes toxiques après l'injection d'oxyquinothéïne qu'après celles de quinine et de caféïne. Ce qui nous permet de supposer que l'oxyquinothéïne a une action thérapeutique nette à l'état de combinaison et que son action toxique, en apparence, n'est due qu'à la destruction ultérieure de la combinaison et de la mise en liberté des éléments qui la constituent.

De cet aperçu bien incomplet sur l'action physiologique de l'oxyquinothéïne, il est à retenir que cette action est analogue à celle de l'association quinine-caféïne, à part quelques variantes. En effet, à des doses correspondantes, les phénomènes d'intoxication apparaissent plus tardivement avec le produit en expérience. D'autre part, leur durée est beaucoup plus longue. De l'importance et de la variabilité de ces effets physiologiques, suivant les individus, on peut déjà déduire que l'oxyquinothéïne ne devra pas s'employer en thérapeutique, sans discernement et sans une certaine surveillance.

Absorption et Elimination

I. ABSORPTION.

Elle se fait par :

La peau: L'absorption par la peau saine, chez un homme normal, est inappréciable. Pourtant, nous avons pu observer parmi les personnes appelées à manipuler ce produit d'une façon continue, certains sujets particulièrement sensibles à son action, qui présentaient des réactions cutanées ressemblant à celles que l'on a depuis longtemps notées chez des ouvriers manipulant la quinine. Il s'agit, en l'espèce, d'une dermatose à type eczématoïdique très prurigineuse atteignant les parties découvertes: face, cou, mains, avant-bras, etc...

Les muqueuses: C'est par cette voie que se fait, de la façon la plus habituelle, l'absorption de l'oxyquinoline. Toutes les muqueuses sont susceptibles d'absorber ce médicament, mais c'est naturellement à la muqueuse gastrique que revient la part prépondérante. D'une manière générale, c'est par la voie buccale et digestive que, au cours de nos recherches physiologiques et thérapeutiques, nous avons administré le produit en expérience sous forme de cachets. Le passage dans l'économie est rapide puisque nous avons constaté l'apparition des résultats un quart

d'heure environ après l'ingestion du cachet. Et ceci n'est pas pour nous surprendre. En effet, d'après Manquat, « les préparations de quinine les plus solubles sont les plus rapidement absorbées ». Mais, à ce point de vue, il nous faut considérer deux actions qui apparaissent à des moments bien distincts :

1° L'action thérapeutique presque immédiate: ceci nous rappelle la rapidité d'action de la caféine, dont les effets suivent presque aussitôt l'introduction dans l'organisme, contrairement à la quinine, dont l'action est beaucoup plus tardive;

2° Les phénomènes accessoires (qui en l'occurrence sont les phénomènes d'intolérance présentés par certains malades, même à dose thérapeutique, ou les phénomènes toxiques présentés par les animaux soumis à l'injection de doses fortes) se produisent au bout d'un temps beaucoup plus long, de 1 heure et demie à trois heures.

Tissus sous-cutané et musculaire. — L'absorption se fait certainement assez rapidement, pourtant il ne nous a pas été possible de comparer la rapidité d'action par voie digestive et par voies sous-cutanée et intra-musculaire. En effet, chez les animaux, nous n'avons pratiqué que des injections sous-cutanées (ce que rendait facile la solubilité du médicament), et chez l'homme, nous avons employé uniquement la voie gastrique.

II. — ELIMINATION.

Pour étudier l'élimination, nous avons recueilli les urines une demi-heure, une heure, une heure et demie, trois heures, quatre heures et demie, six heu-

res après l'absorption de 0 gr. 60 d'oxyquiniothéïne. Nous avons pratiqué sur ces urines la recherche de la quinine au moyen du réactif de Quevenne. Ces recherches nous ont donné les résultats suivants: réaction négative dans les urines de la première demi-heure, réaction assez positive dans celles de la première heure, très fortement positive dans celle d'une heure et demie, un peu plus faible au bout de trois heures, très faible dans celles de quatre heures et demie, négative dans celles de six heures.

Pour la quinine seule, le début de l'élimination se produit à peu près dans le même délai : trente à cinquante minutes, d'après Garafalo; vingt-cinq minutes, d'après Janselme et Dalimier, qui ont expérimenté sur 1 gramme de sulfate de quinine; une heure dix d'après notre expérience personnelle, après ingestion de 0 gr. 50 de sulfate de quinine. La durée de l'élimination, par contre, est tout à fait différente. Elle est, pour l'oxyquiniothéïne, progressivement progressive et dégressive et se termine cinq heures après l'absorption. Pour la quinine, elle se fait de façon assez lente et irrégulière, et la plupart des auteurs sont d'accord pour lui fixer une durée de vingt-huit à trente et une heures.

Interprétation. — L'oxyquiniothéïne est absorbée en majeure partie sous forme de combinaison. C'est ainsi qu'elle produit son effet thérapeutique particulier. Le délai observé entre le moment de l'ingestion et le moment de l'action est beaucoup plus court que celui de la quinine. Pour ce dernier corps, en effet, la rapidité de l'action dépend du degré de solubilité

et en tous cas n'est jamais inférieure à deux heures.

Peu à peu, cette combinaison se dissocie au sein des tissus, libérant ses constituants quinine et oxycaféine. Lorsque la quantité de quinine libérée est suffisante, se produisent alors les accidents toxiques.

La durée de l'élimination est plus courte, probablement en raison de l'action combinée de la quinine et de l'oxycaféine sur le filtre rénal, qui a pour effet d'augmenter la diurèse.

Étant donnée la composition chimique de l'urine, l'oxycaféine s'élimine probablement sous forme de combinaison ammoniacale d'oxycaféine; la quinine restant inaltérée ou s'éliminant sous forme de quinine amorphe ou de dihydroxyl-quinine.

Modes d'Administration et Doses

a) MODES D'ADMINISTRATION.

L'oxyquinothéine est utilisée directement sous forme de poudre absorbée en général par la voie digestive.

Sa grande solubilité pourrait aussi la faire employer sous forme de solution titrée et stérilisée en injections hypodermiques.

Néanmoins, bien que les expériences sur le cobaye aient semblé démontrer que l'oxyquinothéine n'a pas l'action mortifiante pour les tissus que possède la quinine, nous n'avons pas employé chez l'homme ce mode d'administration ; l'action du médicament absorbé *per os* se révélant très suffisante.

b) Doses.

Une longue série d'observations nous a montré, qu'en général, un cachet contenant 0 gr. 15 d'oxyquinothéine suffisait pour obtenir un résultat thérapeutique satisfaisant. Pourtant, chez certains sujets, cette dose était trop faible, et il était nécessaire de la porter à 0 gr. 30, ou même à 0 gr. 45 ; notons toutefois que ces doses sont des doses moyennes susceptibles de variations assez considérables, en plus ou en moins, suivant les sujets et suivant l'affection qu'ils présentent.

La dose *maxima* en vingt-quatre heures nous semble être aux environs de 0 gr. 75. Mais, plus encore que la dose thérapeutique, elle ne peut être fixée de façon ferme. certains individus pouvant en absorber des quantités beaucoup plus grandes (1 gramme et plus); d'autres, au contraire, présentant, avec des quantités moindres, des signes d'intolérance.

Action thérapeutique

Nous avons été guidé dans la recherche des propriétés thérapeutiques de l'oxyquinothéïne tout d'abord par la connaissance des propriétés physiologiques que vous venons d'exposer et aussi par la connaissance des résultats obtenus pour le traitement de certaines affections et surtout de certains symptômes, par l'association quinine-caféïne. En effet, les recherches expérimentales exposées plus haut nous ont montré que les propriétés physiologiques du produit en expérience étaient identiques (avec quelques variantes néanmoins) à celle de l'association quinine-caféïne. Il était, dès lors, tout à fait logique de rechercher les résultats thérapeutiques que pouvait donner l'emploi de l'oxyquinothéïne dans les cas précisément où l'on aurait pu administrer soit de la quinine, soit de la caféïne, soit une association des deux. Partant de ces résultats, nous pouvions alors déterminer dans quelle grande classe de médicaments pourrait entrer l'oxyquinothéïne.

La quinine, elle, entre dans le groupe de la *quinoléïne*, un des six groupes, d'après Manquat, que l'on peut ranger dans la grande classe des antithermiques-analgésiques. Si l'action de la quinine sur la douleur est peu nette, il n'en est pas de même pour son action sur la température. Chez l'homme sain, les oscilla-

tions normales diminuent, le tracé tend à prendre le type de la ligne droite. Chez les fébricitants, la quinine n'a pas toujours l'action véritablement spécifique qu'elle a sur les fièvres telluriques, mais elle n'en a pas moins une influence marquée sur la fièvre, influence qui dépend des individus, des doses absorbées, et des maladies en cause. Quoiqu'il en soit, il est maintenant absolument prouvé que la quinine jouit d'une action antithermique générale qu'elle doit surtout à sa propriété de diminuer les combustions organiques et les échanges nutritifs, et aussi, mais pour une moindre part, à son action sur le système nerveux et la circulation. D'autre part, tous les traités de thérapeutique préconisent l'association quinine-caféine — mais la plupart du temps en association avec d'autres analgésiques comme le pyramidon et la phénacétine — comme un excellent moyen de combattre la douleur.

C'était donc dans ces deux sens :

Action sur la température,

Action sur la douleur,

ne devaient s'orienter les recherches que nous nous proposons de faire sur l'action thérapeutique de l'oxyquinothéine. Il était intéressant aussi, une fois cela précisé, de déterminer l'action que pouvait avoir ce corps nouveau en association avec d'autres antithermiques analgésiques. Les résultats que nous avons obtenus en employant l'oxyquinothéine comme sédatif de la douleur ont été tellement satisfaisants et ont, disons-le tout de suite, tellement dépassé notre attente, que c'est par cette étude que nous commençons.

Action sur la Douleur

« L'observation clinique est souverain juge, dit Manquat, de la valeur de tel ou tel antithermique analgésique. » Il n'entre donc pas dans nos intentions de discuter ici la façon dont peut agir le médicament: soit directement sur les centres nerveux de perception de la douleur, soit au contraire par une action purement locale au niveau de l'organe, siège de lésion. Il est d'ailleurs probable, étant donnée l'affinité particulière de l'oxyquinothéine pour les centres nerveux (cela est bien démontré par les recherches expérimentales que nous avons précédemment exposées, et par les signes d'intolérance qu'ont présentés certains malades sous l'action de doses trop fortes) qu'elle exerce une action directe dépressive sur les centres sensitifs. D'autre part, par son action sur la circulation, il est possible aussi qu'elle ait un effet local.

Nous ne voulons pas non plus, car cela nous éloignerait trop de notre sujet, entrer dans les discussions qui ont encore lieu sur la pathogénie de certaines affections douloureuses que, dans l'ignorance de leurs causes, l'on a appelées « cryptogenétiques ».

Nous avons préféré faire l'étude de l'action que pouvait avoir l'oxyquinothéine sur les diverses manifestations que présente la douleur quelle qu'en soit la cause.

Céphalées

OBSERVATION I

M^r B..., étudiant.

Devant fournir chaque soir un effort intellectuel

intense, se réveille le matin en proie à une céphalée localisée à la région sus-orbitaire avec prédominance tantôt à droite, tantôt à gauche.

Ces céphalées, intenses au réveil, ne provoquent pas toutefois d'état nauséux. Elles ont une tendance très nette à diminuer de violence au cours de la matinée.

Elles sont calmées par l'*aspirine* : il persiste néanmoins une certaine pesanteur de la tête.

L'absorption d'un ou deux cachets de 0 gr. 15 d'*oxyquinothéine* avant le petit déjeuner du matin provoque, au bout d'une vingtaine de minutes, une sédation totale qui dure pendant le reste de la journée. On ne note aucun phénomène d'intolérance.

OBSERVATION II

M^r G..., étudiant.

A la suite de surmenage intellectuel, ressentait fréquemment, au cours de l'après-midi, une céphalée à prédominance occipitale. Cette céphalée, le soir, n'empêche pas le sommeil, mais, vers le milieu de la nuit, le malade est réveillé par une exacerbation de tous les phénomènes constatés dans l'après-midi. La souffrance est alors intense et provoque une insomnie complète.

L'*aspirine*, à la dose de 1 gramme, amène une sédation suffisante. L'absorption de *pyramidon* ne donne aucun résultat.

L'*oxyquinothéine* absorbée en cachets de 0 gr. 15 à la dose de un cachet ne donne aucun résultat, mais

un deuxième cachet, pris une demi-heure après, est suivi, quinze minutes après l'ingestion, d'une disparition totale de la céphalée.

OBSERVATION III

Docteur A. P...

Céphalées à prédominance sus-orbitaire, mais intéressant également toute la voûte du crâne, survenant assez rarement, ordinairement après un travail intellectuel plus intense qu'à l'ordinaire.

Ces céphalées sont ordinairement guéries par l'absorption de 0 gr. 50 à 1 gramme d'*aspirine*. Mais, en même temps, celle-ci provoque l'apparition d'une sensation de fatigue assez intense pour obliger le malade à prendre du repos.

L'*oxyquinothéine* à la dose de 0 gr. 15 donne un résultat thérapeutique absolument semblable: la céphalée cède un quart d'heure après l'absorption du médicament, et celle-ci ne donne pas lieu aux phénomènes morbides qui suivent l'ingestion d'*aspirine*.

OBSERVATION IV

M^r B..., ingénieur, 27 ans.

Présente plusieurs fois par mois une céphalée localisée exclusivement dans la région sus-orbitaire, d'une violence telle qu'elle occasionne des troubles de la vue qui, en temps habituel, est absolument normale. Cette céphalée débute vers le milieu de l'après-midi et persiste — s'il n'est pas employé d'analgésiques — durant une partie de la nuit : le lendemain matin elle a généralement disparu.

1° L'*aspirine* à la dose de 0 gr. 50 donne des résultats très inconstants. De plus son absorption est suivie régulièrement de certains troubles qui, pour n'être pas très accentués, n'en sont pas moins très nets: du côté du tube digestif, pyrosis, algies, sensation de brûlure au niveau du creux épigastrique. Du côté de l'appareil urinaire: douleurs vagues au niveau de la région lombaire, oligurie appréciable.

2° L'*oxyquinoléine* absorbée à la dose de 0 gr. 15 amène de façon constante une disparition absolument totale de la céphalée en cinq à dix minutes. Aucun phénomène d'intolérance: les troubles constatés à la suite de l'absorption de l'*aspirine* font totalement défaut.

Dans ces premières observations, il s'agit de céphalées locales survenant chez des intellectuels, sans autre étiologie appréciable qu'un certain surmenage cérébral. Nous aurions pu multiplier les observations de ce genre tendant à prouver que, dans ces cas, l'*oxyquinoléine* à des doses très faibles (0 gr. 15- 0 gr. 30) agit aussi bien que n'importe quel autre analgésique. Celles que nous exposons ici nous ont, malgré leur banalité, paru intéressantes, car elles donnent lieu à une remarque. En effet, nous voyons — et c'est là un fait qui sera confirmé par la suite — que l'*aspirine*, par exemple, produit chez certains sujets des troubles d'ordre urinaire (oligurie) ou digestif. Ce dernier fait est d'ailleurs bien reconnu. Tous les auteurs sont d'accord avec Manquat pour signaler que si l'*aspirine* absorbée « per os » est sans action nocive sur la mu-

queuse gastrique d'un sujet sain, il n'en est pas de même lorsque cette muqueuse est altérée ou particulièrement sensible. La même remarque peut être appliquée à l'épithélium rénal. Tout au contraire, nous avons pu constater que l'oxyquinothéine donnée à ces malades était toujours bien supportée, même par ceux ayant un passé gastrique et chez qui l'administration d'autres analgésiques provoquait des troubles. Quant à l'action sur le rein, elle est toujours favorable, puisque, comme nous l'avons vu, elle provoque une diurèse plus abondante.

OBSERVATION V

Mlle M. V...

Présente régulièrement, surtout durant les périodes menstruelles, des céphalées localisées surtout au niveau de la région frontale. Ces céphalées, qui débutent en général au cours de la matinée, vont en s'accroissant jusqu'au soir. Elles s'atténuent lorsque la malade est couchée, mais demeurent parfois assez violentes pour provoquer l'insomnie.

D'autre part, les règles régulières sont pourtant très douloureuses; la cause de cette dysménorrhée est demeurée inconnue, la malade n'ayant pas été examinée au point de vue gynécologique.

L'aspirine amène une sédation de la céphalée.

Les douleurs provenant de la dysménorrhée ne sont pas influencées.

Mais la malade présente, lors de l'absorption de

l'aspirine des troubles digestifs qui lui en ont fait délaissier l'emploi: douleurs, crampes, sensation de brûlure au niveau de la région épigastrique.

L'oxyquinothéine: Un cachet de 0 gr. 15 amène en un quart d'heure une disparition totale de la céphalée. Aucun phénomène d'intolérance. De plus, la malade note d'elle-même que, ayant absorbé de l'oxyquinothéine pour calmer une violente migraine, les douleurs provoquées par l'apparition de ses règles s'en trouvèrent, elles aussi, considérablement diminuées. Le mois suivant, nous donnâmes à la malade, uniquement pour vérifier ce dernier résultat 0 gr. 30 d'oxyquinothéine en deux fois, dès que survinrent les douleurs provoquées par l'apparition du flux menstruel, en dehors de l'existence de toute céphalée : la malade, soumise à cette médication, n'accusa que des douleurs insignifiantes.

On voit par cette observation que l'oxyquinothéine, mieux tolérée que l'aspirine, semble avoir une action réellement très efficace sur les douleurs de la *dysménorrhée* en même temps que sur la céphalée. Il ne s'agit pas là, d'ailleurs, d'un fait isolé: nous avons eu l'occasion de l'observer à plusieurs reprises.

OBSERVATION VI

Mme C..., 55 ans.

Souffre périodiquement de migraines tenaces persistant durant plusieurs jours, parfois même pendant une semaine,

Antécédents héréditaires. — Père mort à 60 ans d'accident. Mère arthritique — rhumatismes chroniques non déformants des membres inférieurs — migraines très violentes, très fréquentes, mais de courte durée.

Antécédents personnels. — Dès l'âge de 8 ans, apparition de migraines très violentes, souvent accompagnées de vomissements. A 22 ans, apparition de rhumatisme au niveau des articulations métatarso-phalangiennes droites avec tuméfaction et rougeur des articulations, sans fièvre. Depuis cinq ou six ans, crises très fréquentes au niveau de ces mêmes articulations et au niveau de celle du cou-de-pied. En même temps, douleurs névralgiques très intenses s'irradiant à toute la jambe. Ces crises durent parfois huit jours et suppriment tout sommeil. Les migraines ont persisté, quoique beaucoup plus espacées.

Pour essayer de calmer la douleur provoquée par ces crises, pour atténuer les névralgies concomitantes, pour faire disparaître les migraines, on eut recours aux médications symptomatiques suivantes (sans préjudice de la médication étiologique continue usitée en un pareil cas) :

1° L'aspirine a une action certaine ; malheureusement pour que cette action puisse s'exercer, il faut que le médicament soit absorbé à la dose minima de 2 grammes. Il est alors mal toléré et provoque des désordres, surtout du côté de l'estomac : algies, crampes, vomissements.

2° L'antipyrine, même à des doses extrêmement

faibles (0 gr. 10) n'est pas supportée par la malade, chez qui elle provoquerait des crises d'urticaire.

3° Nous essayons alors l'oxyquinothéïne. Celle-ci, à la dose de 0 gr. 15, amène une disparition complète de la migraine dix minutes après son absorption. A la même dose, elle provoque une sédation presque totale des névralgies accompagnant la crise de rhumatismes. Quant à la crise elle-même, il semble bien que le médicament étudié par nous, absorbé à la dose de 0 gr. 45 par jour, en abrège la durée. En effet, une première crise, survenue le 24 août, disparut en deux jours. Quant à la seconde, survenue le 15 octobre, elle disparut en trente-six heures. En tout cas, un fait est indiscutable, c'est que ces deux dernières crises, traitée par l'oxyquinothéïne, furent beaucoup moins douloureuses que les précédentes et que la malade, contrairement à ce qui se passait les autres fois, put jouir d'un repos au moins relatif.

Nous constatons donc que, tout en agissant sur les céphalées dont était atteinte Mme C..., l'oxyquinothéïne avait une action non moins efficace sur les douleurs névralgiques accompagnant la crise rhumatismale. Il venait, dès lors, tout naturellement à l'esprit de rechercher l'action que pouvait avoir le médicament sur toutes les névralgies *d'origine rhumatismale* et de noter en même temps s'il pouvait avoir une action sur la crise elle-même. Nous verrons plus loin les résultats que nous ont valu ces recherches.

OBSERVATION VII

· M^r K..., officier.

· Agé de 58 ans, présentant des migraines rebelles périodiques et tenaces. Ce malade est originaire d'Algérie et a passé la plus grande partie de sa vie militaire en Afrique du Nord (Maroc, Algérie) et en Syrie.

Antécédents héréditaires. — Mère ayant présenté de nombreuses manifestations d'arthritisme, en particulier des migraines à répétition, rebelles à tous les agents thérapeutiques alors connus.

Antécédents personnels. — A contracté le paludisme en 1900 dans l'extrême Sud-Oranais. Soigné par la quinine, a présenté des accès qui sont allés en s'espaçant. Marié, un enfant. Depuis son retour en France, est sujet à de véritables « crises » de migraine: Céphalée diurne, très violente, empêchant tout travail, provoquant même parfois des vomissements; se prolongeant durant une partie de la nuit. La douleur est maxima au niveau de la voûte du crâne. Ces accès surviennent trois à quatre fois par semaine, ne sont calmés que partiellement par l'*aspirine*, dont l'usage répété provoque des troubles, surtout d'ordre digestif.

Nous essayons chez ce malade l'*oxyquinothéine* à la dose de deux cachets de 0 gr. 15 au moment de la crise. La rémission de celle-ci survient au bout d'environ une demi-heure. Le malade nous déclare s'être alors endormi pendant une heure et n'avoir plus ressenti aucun trouble au moment de son réveil. Une deuxième crise, survenue la même semaine, donna lieu aux mêmes observations. La semaine suivante, le

malade ne présenta qu'un seul accès de migraine, qui fut calmé par l'absorption d'un seul cachet d'oxyquinéthéïne, à laquelle nous avons associé 0 gr. 25 de pyramidon. Pendant la troisième semaine, le malade fut exempt de tout trouble, mais la quatrième semaine il présenta une première crise qui, traitée par l'aspirine se renouvela dès le lendemain; ce deuxième accès fut facilement calmé par un cachet de 0 gr. 15 d'oxyquinéthéïne, à laquelle nous avons ajouté 0 gr. 25 de pyramidon et une quantité égale de phénacétine. Durant les quinze jours suivants, pendant lesquels il demeura soumis à notre observation, le malade ne présenta plus aucun phénomène pathologique.

OBSERVATION VIII

Mme K..., âgée de 50 ans.

Présente des migraines périodiques.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Elle est originaire d'Algérie et a contracté le paludisme en 1897 dans la région des Hauts-Plateaux. Elle n'a d'ailleurs jamais présenté d'accès vrais, avec les trois stades classiques : frissons, température, sueurs. L'infection se manifesta uniquement par des céphalées à prédominance sus-orbitaire et occipitale. Devant la périodicité très régulière de ces malaises, on mit en cause l'hématozoaire, et l'on donna à la malade de la quinine. Ses céphalées disparurent, mais très sensible au médicament, elle présentait des bourdonnements d'oreille et des vertiges après l'ingestion d'un seul cachet de chlorhydrate de quinine de

0 gr. 20. Revenue en France en 1907, les céphalées réapparurent avec les mêmes caractères de périodicité (un jour par semaine) et de localisation. Mais la malade, ne voyant aucun lien entre celles-ci et celles dont elle avait souffert en Algérie, s'abstint de prendre de la quinine et se contenta d'absorber de l'aspirine ou du pyramidon, qui demeuraient à peu près sans effets.

Il en fut ainsi jusqu'en mai 1929. A ce moment, nous donnâmes à la malade de l'oxyquinoléine (0 gr. 15 au début de chaque accès). Non seulement celle-ci amena une sédation presque immédiate des céphalées, mais encore celles-ci s'espacèrent peu à peu, et lorsque nous revîmes la malade en fin juillet, elle n'avait pas souffert depuis trois semaines.

OBSERVATION IX

Mlle E... (*Service de M. le Professeur Paviot*), 22 ans. Ayant toute sa vie, jusqu'à ces derniers temps, habité Oran.

Aucun antécédent héréditaire.

Aucun antécédent personnel, ni paludisme, ni dysenterie.

La malade présente nuit et jour, parfois à dix reprises dans une même journée, des céphalées très vives durant une dizaine de minutes. Annoncées quelques secondes avant leur apparition par une forte douleur au creux épigastrique, avec nausées, pâleur.

Les premières sont apparues il y a quatre ans à la suite d'une perte de connaissance brutale, sans morsure de la langue, ni émission d'urines,

A l'examen. — Rien de net au point de vue hépatique. On perçoit le pôle inférieur de la rate.

Wassermann: négatif.

Ponction lombaire: aucun renseignement.

Examens oto-rhino-laryngologique et ophtalmologique complètement négatifs.

Traitements suivis. — On peut dire que tous les traitements ont été suivis sans aucun résultat par la malade.

Tous les sédatifs analgésiques ont été employés sans produire aucune amélioration, ni même sans calmer les accès.

En dernier lieu, un traitement désensibilisateur hépatique institué n'amène aucune rémission et ne diminue pas le nombre des crises.

Le 30 mai, nous donnons à la malade deux cachets de 0 gr. 15 d'oxyquinothéïne; aucun résultat.

Le 31 mai, on double la dose, en conseillant à la malade de prendre un cachet avant les heures où se produisent habituellement les crises. On obtient alors une diminution du nombre des crises : 4 au lieu des 6 de la veille. De plus, les crises elles-mêmes sont beaucoup moins violentes : disparition de la douleur épigastrique et des nausées.

Le 1^{er} juin, on continue la médication : Oxyquinothéïne, 0 gr. 15. Trois crises seulement, ainsi que le 2 juin.

5 juin. — Une seule crise.

La malade sort alors de l'hôpital, et nous a écrit depuis que ses crises « de moins en moins fréquentes »

étaient toujours rapidement calmées par l'ingestion d'un cachet d'oxyquinothéine.

Nous avons groupé ces trois observations, car elles nous ont paru avoir plusieurs points communs :

En effet, si dans ces cas, la céphalée n'a pas des manifestations identiques, il est à remarquer :

a) Qu'elle survient chez des malades originaires d'Algérie, et ayant séjourné longtemps dans des pays d'endémie palustre ; deux au moins de ces malades présentent dans leurs antécédents un paludisme qui fut nettement diagnostiqué.

b) Elle a dans les trois cas un caractère de périodicité.

c) Elle ne cède qu'imparfaitement et pour un temps tout à fait restreint aux analgésiques employés.

Ces caractères communs pouvaient faire penser à une étiologie commune. Les notions d'habitat, de paludisme antérieur, font que l'on peut mettre celui-ci en cause. En effet, depuis longtemps, les auteurs qui se sont occupés particulièrement de la question (Laveran) ont décrit, à côté des formes franches donnant lieu aux accès classiques de fièvre intermittente, des formes frustes se manifestant uniquement par des céphalées, des névralgies diverses, très rebelles, non influencées, ou très faiblement, par les analgésiques habituels, et ne cédant que très difficilement à la quinine.

Cette façon de voir semble être confirmée par les résultats que nous avons obtenus. L'oxyquinothéine, en effet, donnée à ces malades, à dose pourtant très faible (0 gr. 15 à 0 gr. 30 au moment des crises), non

seulement faisait céder très rapidement la céphalée, mais de plus en espaçait les crises. Cela nous permet de supposer que dans les cas de **névralgies** d'origine palustre, l'oxyquinothéine se comporte et comme un sédatif de la douleur, et comme médicament spécifique puissant faisant disparaître la cause de celle-ci.

OBSERVATION X

Mme G... P..., 48 ans.

Malade qui vient consulter pour des céphalées très violentes dont elle est atteinte depuis une huitaine de jours.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Dans ses antécédents personnels il faut noter une insuffisance hépatique remontant à plusieurs années, et pour laquelle la malade ne suivait qu'insuffisamment le traitement. Cette insuffisance entraînait des migraines dont elle ne s'inquiétait plus. Ces migraines n'ont rien de commun avec les céphalées qui l'amènent.

Quinze jours auparavant, elle fut victime d'un accident d'automobile. Projetée sur le pare-brise, elle présenta plusieurs plaies au niveau de la joue droite et de la racine du nez, et une ecchymose au niveau de la partie interne de l'arcade sourcillière droite. La persistance de la douleur à ce niveau fit pratiquer une radiographie qui y révéla l'existence d'une fracture parcellaire. Aussitôt après l'accident, des céphalées firent leur apparition. La douleur aurait comme point de départ le rebord orbitaire (au niveau

du plancher du sinus frontal) et s'irradierait ensuite à toute la voûte du crâne. Depuis huit jours, ces algies se seraient exacerbées et empêcheraient tout repos.

Traitements suivis. — On commença, tout en pratiquant un traitement local, par instituer un traitement classique de l'insuffisance hépatique. Au bout de quelques jours, on ne constatait aucune amélioration. Les anti-névralgiques habituels employés (aspirine, pyramidon) n'entraînent qu'un soulagement partiel et de très courte durée (une demi-heure à trois quarts d'heure). De plus, l'aspirine produit des troubles digestifs qui en font abandonner l'emploi.

Nous donnons alors à la malade de l'oxyquinothéine en cachets de 0 gr. 15.

Un premier cachet pris le matin à 7 heures n'est suivi d'aucun effet. Un second pris deux heures plus tard amène une diminution notable de la douleur: la malade ne ressent plus qu'une certaine pesanteur de la tête. La sédation persiste tout le reste de la journée. Un troisième cachet pris deux heures après le repas du soir procure à la malade un sommeil très calme jusqu'au lendemain matin. La céphalée réparaît dans la journée du lendemain, mais est calmée par l'absorption d'un seul cachet d'oxyquinothéine. Il en sera de même chaque fois que la malade recommencera à souffrir.

On voit par cet ensemble d'observations que les céphalées d'étiologies les plus diverses sont, dans la plupart des cas, remarquablement calmées par l'ingestion d'oxyquinothéine. On peut en déduire — in-

dépendamment de l'effet qu'elle peut avoir dans certaines affections sur la cause même — qu'elle exerce une action élective sur les centres sensitifs, action qui se manifeste par la sédation du symptôme douleur.

Névralgies

A) Cryptogénétiques.

OBSERVATION XI

Mlle T... (Service de M. le Professeur Savy).

Malade âgée de 50 ans, infirmière, entrée à l'hôpital pour une affection cardiaque qui, quelque temps après son entrée, semble être bien compensée : elle fut traitée à plusieurs reprises par la digitale sans résultat, et par l'Adonis vernalis qui amena une régression rapide des phénomènes dyspnéiques et des œdèmes.

Au moment où nous la voyons, elle présente des douleurs très violentes, continues, avec phénomènes paroxystiques siégeant au niveau de l'hémithorax gauche, à la hauteur des 4°, 5°, 6°, 7° côtes et des espaces intercostaux correspondants.

Antécédents héréditaires. — Arthritisme chez grand-parents.

Antécédents personnels. — Douleurs rhumatismales dès l'enfance. Depuis l'enfance également elle

est toujours traitée pour affection cardiaque : Insuffisance et rétrécissement aortiques.

Etat du cœur. — Battements très violents des artères. Pouls bondissant. A l'auscultation, souffle diastolique d'insuffisance aortique. Souffle systolique de rétrécissement aortique. Tension 18/8.

La malade souffre d'une névralgie intercostale *continue* depuis l'âge de vingt ans, avec crises paroxystiques survenant par suite du froid, de la fatigue. La dernière crise remonte à un mois. C'est la plus violente qu'elle ait jamais eue, elle nécessita l'interruption du travail au bout de quinze jours.

En même temps que les crises paroxystiques apparaissent des douleurs diffuses dans les jambes, à allure sciatique, rendant la marche très difficile, sinon impossible.

Traitements suivis. — L'aspirine à haute dose (5 à 6 gr. par jour). L'absorption d'un cachet de 0 gr. 50 est suivie d'une sédation relative (la marche n'est pas facilitée et les mouvements de flexion, d'abduction, entraînent toujours des douleurs assez vives pour que la malade les évite avec soin). De plus, cette sédation n'est que passagère, durant à peine une demi-heure. A la longue, apparition de troubles surtout rénaux : douleurs lombaires, oligurie.

Une potion au *chloral* provoque le sommeil, mais celui-ci est fréquemment troublé par les douleurs.

Le *bromure* qui amène une sédation complète n'est malheureusement pas supporté par la malade.

Le 6 juin, on donne à Mlle T... un cachet de 0 gr. 15 d'oxyquinothéine : aucun résultat.

Le 7 juin, la malade absorbe un cachet d'oxyquinothéine à 8 h. 30, un second à 17 heures. Ce dernier amène une sédation presque immédiate (en 10 minutes), des douleurs diffuses (telle que les mouvements des jambes redeviennent possibles) et une diminution des douleurs intercostales. Troisième cachet à une heure du matin (malgré la potion avec 2 grammes de chloral, la douleurs très vive empêchait le sommeil). L'absorption de ce cachet est suivie d'une sédation *totale*, que ne produisait pas l'aspirine. Durée de cette sédation : six heures.

Les douleurs réapparaissent ensuite, mais moins violentes.

Le 8 juin, un cachet pris à 9 heures amène une disparition totale des douleurs. Malheureusement, l'ingestion de ce cachet est suivie de quelques troubles du côté du cœur : tachycardie, palpitations, sensation d'oppression. La tension passe de 18/8 à 20/10. On ramène les doses à 0 gr. 15 par 24 heures, absorbés la nuit.

Les jours suivants, nous essayons alors les associations :

Pyramidon, phénacétine, aucun résultat.

Oxyquinothéine, phénacétine : n'est supportée par la malade qui réclame de nouveau les cachets ne contenant que l'oxyquinothéine seule.

La médication est continuée pendant trois semaines, toujours avec le même succès. Grâce à l'absorption

d'un seul cachet de 0 gr. 15, pris en même temps que la potion au chloral la malade repose fort bien la nuit. Dans la journée, les douleurs réapparaissent, mais tellement atténuées qu'elle refuse d'employer l'aspirine.

OBSERVATION XII

Mme R... (*Service de M. le Professeur Savy*).

Malade de 68 ans, entrant à l'hôpital pour névralgie faciale.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Nie toute maladie autre que cette névralgie faciale dont elle souffre depuis deux ans et demi, et qui fut traitée, il y a deux ans, par injections d'alcool au niveau du sus et du sous-orbitaire. Cette opération amena une sédation de quelques mois puis les douleurs reprirent de plus belle.

Examen. — Malade très robuste pour son âge, état général excellent.

La névralgie siège à droite : intéresse la commissure droite, toute la joue, la région sus et sous-orbitaire. Environ toutes les minutes survient dans tout ce territoire une douleur à caractère lancinant, très aiguë, la malade frotte alors énergiquement sa joue avec son mouchoir.

Les phénomènes gardent la nuit le même caractère, et empêchent en partie le sommeil.

Traitements suivis. — Tous les calmants ont été

employés, à doses massives : aspirine, antipyrine, pyramidon, etc... sans donner le moindre résultat.

7 juin. — *Oxyquinothéine*, cinq cachets de 0 gr. 15 dont deux simultanément à 21 heures.

Le lendemain, la malade déclare avoir été très nettement soulagée, et avoir passé une nuit telle que « depuis six mois, elle n'en avait plus connu », la douleur sans disparaître complètement est néanmoins assez atténuée. Nous constatons que les phénomènes paroxystiques ne surviennent plus que toutes les deux, trois minutes. L'action sédative se maintient pendant environ quatre heures.

8 juin. — *Pyramidon et phénacétine*. Aucun résultat.

9 juin. — *Oxyquinothéine*, cinq cachets de 0 gr. 15 action identique à celle de l'avant-veille.

10 et 11 juin. — Idem.

12 juin. — La malade passe en chirurgie pour qu'on pratique l'ablation du ganglion de Glasser.

OBSERVATION XIII

(due à l'amabilité de M. le Docteur PÉLISSIER.)

Mme L...

Malade âgée de 44 ans qui vient consulter pour des douleurs siégeant du côté droit de la face.

Depuis plusieurs années, elle présente des rhumatismes chroniques au niveau des poignets et des genoux.

Les douleurs qui l'amènent sont apparues depuis environ un an, elles siègent du côté droit avec prédo-

minance au niveau de la région sus et sous-orbitaire. Continues, elles sont surtout marquées au moment des règles.

Traitements suivis. — La malade absorbait continuellement du pyramidon à la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme. Elle augmentait les doses au moment des règles de façon telle que cette augmentation lui provoquait des troubles : malaises vagues, hypersécrétion sudorale, état vertigineux.

On donne alors à la malade, au moment d'une crise, de l'oxyquinothéine à la dose de deux cachets absorbés à un quart d'heure d'intervalle. Amélioration très sensible : la douleur va progressivement en diminuant dix minutes après l'ingestion. Si elle ne disparaît pas complètement elle est du moins supportable : cette sédation persiste durant toute la journée. La médication est parfaitement supportée, la prise de cachets ne donne lieu à aucun malaise.

OBSERVATION XIV

Mme B..., 46 ans.

Malade qui vient consulter pour des douleurs pénibles la réveillant la nuit, s'étendant tout le long du maxillaire inférieur depuis le voisinage de l'articulation temporo-maxillaire gauche jusqu'à la symphise mentonnière.

Il est impossible de faire préciser les antécédents héréditaires.

Dans les antécédents personnels, on relève une crise

de rhumatismes à 20 ans avec empâtement de l'articulation tibio-tarsienne droite sans rougeur, ni fièvre. Cette crise se renouvela plusieurs fois dans les années qui suivirent, mais n'est pas réapparue depuis dix ans.

Toutes les dents du maxillaire inférieur sont en excellent état, seule manque la deuxième prémolaire droite.

Aucun stigmate de spérificité, pas de fausses couches, 2 enfants bien portants, pas de paludisme. Il y a six mois apparurent, pour la première fois, des crises douloureuses siégeant, manifestement, au niveau du nerf dentaire inférieur gauche. Elles surviennent la nuit, empêchant la malade de dormir, se calment dans la journée, et reprennent la nuit suivante, et cela pendant une dizaine de jours. En l'espace de six mois se sont renouvelées trois fois.

Aspirine, pyramidon, aucun résultat.

Quinine à la dose de 0 gr. 30 calme la douleur, mais son action est très lente à s'exercer (deux heures après l'absorption).

Oxyquinothéine : à la dose de 0 gr. 15 amène en douze minutes une sédation totale et rapide.

L'absorption d'un cachet vers 10 heures du soir semble empêcher l'apparition de l'accès.

OBSERVATION XV

Mme C.... Malade âgée de 56 ans.

Vient consulter pour douleurs intenses à point de départ scapulaire, qu'elle éprouve tout le long du

bras droit. Ces douleurs sont apparues à la suite d'une chute qu'elle fit sur l'épaule droite. Continues, elles présentent, par moments, tous les quarts d'heure environ, des exacerbations telles qu'elles obligent la malade à gémir, à se courber en deux tout en soutenant son bras droit. La nuit, ces douleurs empêchent tout sommeil. L'examen du membre est complètement négatif, à part un très léger empâtement de toute la région scapulaire, prédominant au niveau du bord spinal de l'omoplate. Rien dans les antécédents, ni rhumatisme, ni spécificité, mariée, mère de quatre enfants actuellement bien portants.

Traitements suivis. — Une thérapeutique locale instituée : (application de pansements humides au niveau de la région scapulaire, frictions avec baume analgésique), jointe à l'absorption d'aspirine à haute dose reste absolument sans effet.

Le *pyramidon*, seul ou associé à la *phénacétine*, ne produit aucun résultat. On donne alors à la malade des cachets d'oxyquinothéine.

Oxyquinothéine. — Un cachet de 0 gr. 15, absorbé vers 5 heures du soir, n'amène aucune sédation.

La malade, à 9 heures du soir, absorba, en une seule fois, 0 gr. 30. L'intensité des douleurs diminua de façon appréciable, et la patiente s'endormit durant plusieurs heures. Elle fut réveillée par un paroxysme qui céda à l'ingestion d'une nouvelle dose de 0 gr. 15. Pendant plusieurs jours, le résultat fut constant.

D'une manière générale, on put observer chez cette malade que l'oxyquinothéine si elle ne faisait pas dis-

paraître complètement la douleur, en faisait pourtant diminuer l'intensité, et en espaçait considérablement les paroxysmes.

OBSERVATION XVI

M. L... L... (*Service de M. le Professeur Savy*).

Malade âgé de 40 ans, employé au P.-L.-M., venant à l'hôpital pour douleurs irradiées tout le long de la cuisse et de la jambe, rendant toute marche pénible et même impossible.

Antécédents héréditaires . — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Rien d'intéressant, pas de crise rhumatismale antérieure ou de maladie vénérienne. Opéré d'appendicite en 1917. Ethylisme de 1 à 2 litres.

Le début de l'affection remonte à mars dernier. Après un travail pénible, exposé au froid et à la neige, il ressentit une sorte de courbature à la racine de la cuisse, apparaissant seulement au réveil, et s'atténuant dans la journée. Mais cette douleur s'accroissant devint intolérable pendant la journée, obligeant le malade à cesser son travail au milieu d'avril. Depuis cette époque, la douleur n'a pas rétrocedé. Entré à l'hôpital en fin mai.

A l'examen, il présente tous les signes objectifs d'une sciatique : signes de Lassègue, de Bonnet, points de Valleix.

Le malade, au repos, dans le décubitus dorsal, ne souffre pas : néanmoins plusieurs fois au cours de la

journée — et surtout la nuit — crises paroxystiques avec douleur lancinante, provoquées par un mouvement, ou même survenant spontanément, et troublant le sommeil.

Les vertèbres dorsales et lombaires ne sont pas douloureuses, le toucher rectal montre une prostate un peu grosse, non douloureuse, légèrement bosselée, dont on fait facilement le tour.

Il semble bien que l'on puisse poser le diagnostic de sciatique cryptogénétique à frigore.

Traitements. — 1° Radiothérapie : Une première séance amène une sédation remarquable. Malheureusement les crises douloureuses réapparaissent dès le lendemain soir.

2° Comprimés de *Gilsemium semperviens* : Le malade dit n'être nullement soulagé, pas plus qu'il ne l'a été par l'aspirine et le pyramidon qu'il employait avant son entrée à l'hôpital.

3° Oxyquinothéine en cachets de 0 gr. 15. Ce même jour (17 juin) où nous donnons ces cachets au malade, il survient une crise extrêmement douloureuse à 13 heures. Il absorbe aussitôt — malgré nos indications et sans d'ailleurs éprouver le moindre malaise — 3 cachets, coup sur coup. Un quart d'heure après l'absorption, la douleur diminuait d'intensité et allait en s'affaiblissant progressivement pour disparaître en une demi-heure.

Résultat appréciable si l'on songe que les crises du même ordre n'étaient jusque là calmées par aucun des sédatifs habituellement employés, et qu'elles duraient environ deux heures,

Deux cachets absorbés le soir à une demi-heure d'intervalle procurent au malade un sommeil très calme ; durant toute la nuit il ne ressent aucune douleur, ce qui, dit-il, ne lui était pas arrivé depuis son entrée à l'hôpital.

Il peut de plus étendre complètement sa jambe qu'il tenait jusque-là demi-fléchie.

La médication est continuée avec les mêmes résultats pendant huit jours : le malade absorbe 0 gr. 30 d'oxyquinothéine au moment de chaque paroxysme douloureux. Le résultat est toujours sensiblement le même, au bout d'un quart d'heure, la douleur décroît et disparaît. Ces paroxysmes s'espacent d'ailleurs de plus en plus, et le malade sort de l'hôpital au bout de vingt jours.

OBSERVATION XVII

Mlle D... (*Service de M. le Professeur Savy*).

Entre dans ce service pour une sciatique.

Dans les antécédents héréditaires, on ne relève rien d'intéressant. Dans les antécédents personnels : pas de rhumatisme, plusieurs crises antérieures de sciatique. Ce serait la troisième. Les deux premières s'étant produites dans le courant des années précédentes. On ne décèle ni spécificité, ni paludisme, ni aucun traumatisme.

A l'examen, on trouve tous les signes classiques d'une sciatique gauche.

a) Points de Valleix douloureux ;

b) L'élongation du sciatique recherchée par les manœuvres de Lassègue et de Bonnet provoquent des douleurs vives ;

c) La percussion des apophyses transverses à gauche amène des réactions de défense assez vives.

D'autre part surviennent fréquemment des exacerbations de la douleur qui la nuit troublent le sommeil de la malade.

Par ailleurs l'examen est complètement négatif. Aucun signe de mal de Pott ni de sarcôme. Pas de tumeur pelvienne.

Wassermann : négatif.

Ponction lombaire : L. C. R. normal.

Le diagnostic porté est celui de sciatique cryptogénétique probablement à frigore.

Traitements employés. — 1° L'aspirine à hautes doses ; après trois jours de ce traitement la malade n'accuse aucune amélioration. La douleur continue n'est pas influencée. Les accès paroxystiques au nombre de six à sept par jour, sont partiellement calmés par le médicament.

2° Pyramidon, phénacétine. Aucun résultat.

3° Oxyquinothéine : deux cachets de 0 gr. 15. Pris un le matin, un le soir.

Il ne se produit plus, après l'absorption du premier cachet, qu'une seule crise dans la journée, la malade dort toute la nuit.

Le lendemain, ingestion d'un seul cachet, il ne se produit pas de crise.

La malade couchée, n'éprouvant aucune douleur, reste cinq jours sans prendre aucun médicament,

Un traitement par les agents physiques (radiothérapie) est institué.

Une nouvelle crise paroxystique, survenue le 3 juin, quelques jours après le lever de la malade, est calmée en une demi-heure, par un cachet d'oxyquinothéine de 0 gr. 15.

La malade sort de l'hôpital : il ne subsiste plus qu'une légère douleur de la région lombosacrée, continue, gênant un peu la marche.

Dans cette première série d'observations il s'agit de névralgies dont l'étiologie ne peut être déterminée de façon certaine. On peut se rendre compte que l'oxyquinothéine a agi de façon sûre, en tant que médicament symptomatique. Son action fut plus efficace que celle des autres analgésiques essayés. Son ingestion n'a jamais causé le moindre trouble, alors que dans certains cas ceux-ci étaient très mal tolérés, soit par suite de la dose massive que le malade était obligé d'employer, soit par suite des réactions exagérées qu'il présentait à leur action.

De plus, certains malades dont nous reproduisons l'exposé clinique, ont présenté dans leurs antécédents des manifestations d'arthritisme. Quoique les névralgies ne fussent pas en relation directe avec les troubles articulaires, il n'est pas niable qu'il existe un lien malgré tout, entre ces deux ordres de troubles. Or, on a l'impression que l'oxyquinothéine agit non seulement sur la douleur, mais aussi sur la cause elle-même — encore ignorée — de cette douleur, en diminuant la durée habituelle des crises. Par exemple,

dans l'observation XIV, la malade au lieu de présenter durant dix jours consécutifs des douleurs névralgiques du nerf dentaine inférieur, n'en a souffert que durant trois jours. Cette supposition est rendue plus vraisemblable encore par l'étude de l'action de l'oxyquinoline sur les rhumatismes.

B) Symptomatiques.

OBSERVATION XVIII

Mme T...

Malade âgée de 41 ans, entre dans le service de M. le Professeur Savy pour douleurs névralgiques au niveau des jambes.

Antécédents héréditaires. — Famille arthritique.

Antécédents personnels. — Depuis l'âge de 22 ans souffre de crises de sciatique apparaissant environ tous les six mois, soignées par révulsion et pointes de feu.

Opérée en janvier 1927 par M. le Professeur Bérard d'un néoplasme du sein : amputation et curetage de l'aisselle. Depuis très bon résultat local.

Mais environ deux mois après son opération, apparition de douleurs, à type sciatique, plus vives et plus rebelles qu'elles ne l'avaient jamais été : bilatérales, elles étaient prédominantes à droite, avec irradiations abdominales. En même temps, la malade souffrait au niveau de la partie inférieure de la colonne vertébrale, ce qui provoquait une limitation des mouvements,

Ces douleurs d'abord intermittentes, améliorées par le repos au lit, se font sentir ensuite de façon continue, et depuis avril 1929, la malade est alitée.

De plus, depuis fin mars 1929 la malade ressent des douleurs continuelles très intenses, exacerbées par le moindre mouvement, au niveau de la face antérieure de la cuisse. Douleurs prédominant à droite, présentant des paroxysmes au niveau d'une zone limitée siégeant cinq travers de doigt au-dessus du genou et remontant jusqu'au pli de l'aîne.

Toutes ces douleurs ne sont plus calmées par l'aspirine, mais le sont, momentanément, par la morphine.

A l'examen. — La jambe droite est immobilisée en demi-flexion. Pas de température, la malade craint le moindre mouvement qui réveille une douleur insupportable.

Au niveau des membres inférieurs S. de Lassègue positif des deux côtés. Pas de S. de Bonnet. Légère diminution de la sensibilité au tact à la face antérieure des deux cuisses. Les points de Valleix sont douloureux des deux côtés.

La pression des masses musculaires antérieures de la cuisse au-dessus du genou droit, provoque une douleur qui arrache des cris à la malade.

Cicatrice du sein souple. Pas de ganglions dans l'aisselle : rien à la palpation abdominale.

Douleur vive à la pression au niveau de la partie inférieure de la colonne lombaire et au niveau de la colonne sacrée.

Nous sommes donc en présence, de toute évidence, d'une métastase **vertébrale** d'un **cancer** du sein opéré, il y a deux ans, et cette généralisation provoque des douleurs névralgiques bilatérales, d'abord au niveau des sciatiques, puis plus tard dans le domaine du crural.

Wassermann négatif.

Traitements. — En avril 1927, six séances de radiothérapie à gauche provoquant une amélioration certaine, malheureusement d'assez courte durée.

Trois séances à droite mais la troisième séance provoque une crise douloureuse très aiguë, qui fait abandonner le traitement.

Depuis la malade a été soumise successivement à tous les traitements symptomatiques de la douleur.

Au début, l'aspirine amenait une sédation rapide ; mais peu à peu, la durée de son action se fit de plus en plus brève, et la malade finit par prendre des doses énormes (8 gr. par jour).

La rophéine essayée la calma durant un certain temps. Puis les bromures : action très efficace au début, puis accoutumance.

La *morphine* fut enfin donnée (injections de 0,01, puis 0,02) mais la malade ne subissait celles-ci qu'avec répugnance : elle prétendait d'ailleurs que la morphine ne lui apportait qu'un soulagement tout à fait relatif.

Elle revint alors à l'aspirine dont elle prenait des doses considérables.

Le 20 mai, nous donnâmes à la malade 0 gr. 45

d'oxyquinothéine, pris en trois fois, en lui demandant de n'absorber aucun autre sédatif. Un cachet fut pris le matin à 7 heures, son ingestion ne fut suivie d'aucun effet ; un second à 3 heures de l'après-midi. Une demi-heure après l'absorption, il se manifeste une action sédative nette. Les douleurs se font moins intenses, le paroxysme que la malade ressentait au niveau de la partie antérieure de la cuisse droite disparaît, sensation générale de bien-être et de repos.

Un troisième absorbé à 8 heures du soir permet à la malade de passer une nuit très calme, le sommeil n'est pas troublé par la douleur. Le lendemain à 7 heures, nouveau cachet de 0 gr. 15 suivi du même résultat. Lorsque nous arrivons, à 9 heures et demie, nous constatons que les douleurs objectives ont diminué elles aussi : la malade qui, depuis quinze jours, n'avait pu remuer la jambe droite, sans ressentir d'intolérables souffrances, peut maintenant la mouvoir sans ressentir la moindre sensation douloureuse.

Nous essayons d'amener la dose à 4 cachets, mais la malade se plaint le lendemain d'avoir éprouvé quelques bourdonnements d'oreille, et de légères sensations de vertige.

Nous rabaissons donc la dose à 3 cachets par jour. Cette dose est parfaitement supportée par la malade sans produire aucun trouble. Du 20 mai jusqu'à fin juillet, nous suivons la malade qui n'accepte pas d'autre analgésique que l'oxyquinothéine. Durant cette période, ce médicament produit un effet à peu près constant : les douleurs ne sont pas complètement supprimées, mais tellement atténuées qu'elles sont

supportables, et rendent inutile l'emploi d'autres calmants (morphine).

Pendant la longue période où cette malade est demeurée soumise à notre observation, il nous a été donné de remarquer un autre résultat produit par l'oxyquinothéine.

D'elle-même, en fin mai, la malade qui était depuis une dizaine de jours sous l'action continuelle du médicament, nous fit remarquer que ses règles étaient apparues sans provoquer la moindre douleur, alors qu'à l'ordinaire, trois jours avant leur apparition et pendant toute leur durée, elles provoquaient une exacerbation des douleurs de la région lombaire, en même temps qu'une souffrance très vive au niveau de la région hypogastrique. Ce fait fût contrôlé de nouveau le mois suivant.

OBSERVATION XIX

Mme L... A..., 64 ans.

Le 8 janvier 1929 entrant à l'hospice du Perron, dans la salle des cancéreux incurables, Mme L... A..., ayant un cancer métastatique de la colonne vertébrale consécutif à un néoplasme du sein gauche opéré en 1925 dans la clinique de M. le Professeur Bérard.

Elle présentait depuis décembre 1928 les symptômes d'une paraplégie douloureuse et avait commencé par présenter des douleurs en ceinture atroces, s'irradiant jusque dans les cuisses. Depuis le début de janvier, ces douleurs intéressaient toute l'étendue des mem-

bres inférieurs dans le domaine du sciatique et du crural.

Une radiographie pratiquée à ce moment montre une dégénérescence néoplasique de la substance osseuse de toutes les vertèbres allant de D¹⁰ à L³.

Traitements suivis. — Tout traitement étiologique étant impossible, on se résigna à pratiquer une thérapeutique symptomatique qui évolua en plusieurs temps.

1° Janvier-février : l'*aspirine*, 8 à 12 cachets de 0 gr. 50 par jour, amène durant les premiers jours une sédation partielle. Plus rien dès le 20 janvier.

On utilise alors les bromures (Kalmobrol, Sédobrol, etc...) qui n'amènent qu'un soulagement passager. Puis, par suite de l'accoutumance, ils demeurent sans aucune action.

2° Mars-avril-mai. Les bromures restant sans effet, on utilisa le chloral en lavements (2, 4, 6 gr.), puis la morphine en suppositoires. Enfin, cette dernière en piqûres (1 piqûre de 0 gr. 01, puis 2, 3, 4 par jour). Ces doses de morphine amenaient une sédation de la douleur, mais celle-ci réveillait pourtant la malade au milieu de la nuit, et l'empêchait de s'endormir à nouveau.

La morphine s'avérant insuffisante à doses pourtant assez fortes (6 centig. par jour), on l'abandonna et on revint à l'*aspirine*.

3° En juillet, nous essayons :

a) Cachets contenant 0 gr. 25 de pyramidon et 0 gr. 25 de phénacétine, aucun résultat appréciable.

b) Cachets contenant 0 gr. 15 d'oxyquinoléine.

L'absorption de deux cachets au début de la nuit amène une sédation de la douleur telle que la malade dort d'un sommeil très calme, presque sans interruption, jusqu'au lendemain matin.

Une dose journalière de 0 gr. 60 à 0 gr. 80 d'oxyquinothéine n'amena aucun phénomène d'intolérance et provoqua de façon *constante* une atténuation de la douleur telle, que celle-ci demeura supportable jusqu'aux tout derniers temps où l'on eût de nouveau recours à la morphine. Nous ne notâmes aucun phénomène d'accoutumance. Mort le 29 septembre 1929.

Ces deux observations mettent bien en relief la puissance de l'action sédative du produit en expérience. En effet, nous constatons ici sa supériorité nette et incontestable sur les autres analgésiques. Chez ces deux malades atteintes d'une sciatique symptomatique d'un cancer du rachis, l'action sédative de l'oxyquinothéine ne le cède en rien à celle de la morphine. Elle a, même, sur celle-ci une supériorité : celle de ne pas produire d'accoutumance (nous avons administré quotidiennement dans un cas, pendant *deux* mois, dans l'autre durant plus de trois semaines, le médicament, sans être obligé d'augmenter la dose) et de ne pas laisser le malade dans un état de dépression, lorsque l'action excitatrice et sédative cesse de s'exercer.

Rhumatisme chronique

OBSERVATION XX

Mme A... A...

Malade âgée de 59 ans qui, depuis 5 ans, présente du rhumatisme chronique déformant des deux membres supérieurs.

Rien dans ses antécédents ne mérite d'être retenu. Le rhumatisme siégeant aux articulations interphalangiennes et métacarpiennes, ainsi qu'à celles du poignet, évolue par crises survenant à peu près chaque mois, à l'occasion d'un refroidissement, d'un changement de temps, etc... Ces crises durent habituellement environ huit jours. Pendant ce laps de temps : impotence complète des mains qui s'œdématisent, impossibilité des mouvements de flexion et d'opposition du pouce.

Les articulations du coude et celles de l'épaule ont elles-mêmes des mouvements limités par suite de la douleur que provoque la mobilisation.

Même à l'état de repos, douleurs névralgiques dans toute l'étendue des membres supérieurs, qui persistent durant toute la durée de la crise et même dans l'intervalle des crises.

Urines peu abondantes (900 gr.), troubles, chargées en couleur, sans albumine.

Traitements suivis. — Indépendamment du traitement continu habituel, la malade a essayé, pour calmer ses douleurs, à peu près tous les antinévralgiques, antipyrine, aspirine, pyramidon, phénacétine, etc... Elle ne supportait que l'aspirine : seule celle-ci calmait — pour un moment — ses douleurs. Mais les doses considérables absorbées (jusqu'à 5 gr. par jour) finissaient par entraîner des troubles gastriques : inappétance, nausées, et même vomissements, crampes.

Au moment d'une crise, nous lui donnons de l'oxyquinothéïne à la dose de 0 gr. 45 par jour, en trois fois : matin, milieu de l'après-midi, 11 heures du soir.

Premier jour. — Avec cette dose, la malade voit ses douleurs céder à peu près complètement. L'impotence fonctionnelle, néanmoins, persiste entière.

La quantité des urines augmente notablement, 1.100 grammes.

Deuxième jour. — Même dose d'oxyquinothéïne, les douleurs ne réapparaissent pas. De plus, la malade nous fait remarquer, elle-même, que ses mains œdématisées semblent diminuer de volume. Quelques légers mouvements de flexion des doigts réapparaissent.

Urines, 1.150 grammes.

Troisième et quatrième jours. — L'amélioration constatée les jours précédents va en s'accroissant.

Le cinquième jour, la malade est de nouveau dans l'état où elle se trouvait avant l'apparition de la crise,

OBSERVATION XXI

(Observation due à l'obligeance
de M. le Docteur MARTY)

M^r A..., malade âgé de 53 ans.

Souffrant d'un rhumatisme chronique simple (forme arthro-synoviale) polyarticulaire depuis cinq ans, prédominant au niveau des genoux. Les douleurs, constantes, sont exacerbées par les changements de température, la marche, etc... La raideur articulaire, ainsi que la douleur entraînent une grosse impotence fonctionnelle.

L'aspirine, à la dose de 1 gr. à 1 gr. 50, amène une diminution de la douleur et permet au malade de récupérer en partie sa souplesse articulaire. Mais à la longue apparaissent quelques troubles gastriques. L'oxyquinothéïne, donnée à la dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 45, amène une sédation de la douleur au repos : cette sédation n'est pas assez complète pour permettre la marche sans qu'il se produise de phénomènes douloureux. On obtient donc un résultat moins bon qu'avec l'aspirine. *Néanmoins, il est à noter que l'absorption du médicament n'est suivie d'aucun trouble gastrique.*

OBSERVATION XXII

M^r D... A..., 56 ans.

Malade qui est allé consulter pour gêne persistante de la marche, avec parfois douleurs paroxystiques

siégeant au niveau des articulations du genou et du cou-de-pied, et dans les régions périarticulaires.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 82 ans d'une affection indéterminée (probablement asystolie) après avoir présenté durant les vingt dernières années de sa vie du rhumatisme chronique déformant au niveau des membres inférieurs.

Antécédents personnels. — Rien à signaler, sauf quelques troubles digestifs très anciens qui ont actuellement complètement disparu. L'affection actuelle remonte à environ dix ans. A cette époque, il commença à présenter une plus grande fatigabilité du membre inférieur droit. Après une marche un peu prolongée et l'exposition au froid ou à l'humidité, les mouvements de l'articulation du genou étaient gênés, ils provoquaient une douleur. Les phénomènes cédaient, en général, à un repos de quelques jours.

Puis la gêne articulaire alla en s'accroissant, elle se fit continue, et est actuellement raideur. Toutefois, la douleur n'apparaît que dans certaines conditions, marche prolongée et inhabituelle, temps froid, ou humide. Elle oblige alors le malade à arrêter son travail et persiste la nuit en revêtant le type de névralgies très douloureuses, empêchant tout sommeil, très tenaces et très rebelles. Elles cessent habituellement au bout de deux ou trois jours.

A l'examen on note :

Articulation du genou très empâtée ; lors des mouvements qu'on lui fait subir, elle est le siège de craquements, de froissements, perçus à la main et à l'oreille.

Les muscles de la cuisse sont le siège d'une atrophie de 5 cm. Ceux du mollet, d'une atrophie de 3 cm.

Au niveau du cou de pied : froissement, craquement, limitation des mouvements.

Donc *rhumatisme chronique*, de forme ambulatoire avec arthrite sèche du genou et du cou de pied ; atrophie des muscles de la cuisse et du mollet, avec parfois douleurs névralgiques, intenses, tenaces

Traitements employés :

1° Régime :

2° Saison annuelle à Bourbonne-les-Bains, d'où il sort toujours très amélioré.

Contre les névralgies, le malade avait essayé le pyramidon sans aucun succès, l'aspirine même à grosses doses (2 grammes en une seule fois) ne lui procurait qu'un soulagement relatif : tout mouvement des articulations malades causait une vive souffrance, et malgré le médicament, le sommeil était impossible.

Nous avons essayé l'oxyquinothéine en cachets de 0 gr. 15. Le malade, malgré nos indications, en prend trois en une seule fois, le 20 juin. Aussitôt après, il présente une gêne thoracique, des bouffées de chaleur, un peu d'éréthisme cardiaque : ces phénomènes sont aisément explicables, car il s'agit d'un hypertendu à 19/10,5.

Mais ces quelques troubles sont tout à fait passagers, et se calment au bout d'un quart d'heure.

Les douleurs très vives au moment de l'absorption du médicament sont complètement calmées en une

démi-heure, le malade passe une excellente nuit, et reprend son travail dès le lendemain matin, ce qu'il n'avait jamais pu faire auparavant.

OBSERVATION XXIII

Mme G... I...

Malade âgée de 68 ans, atteinte d'un rhumatisme chronique déformant du membre supérieur droit.

Antécédents héréditaires. — Père ayant présenté durant vingt ans un rhumatisme déformant des membres supérieurs et inférieurs.

Antécédents personnels. — En 1914, la malade travaillant à l'humidité, souffre de douleurs rhumatismales au niveau des épaules, qui cèdent à un traitement par le salicylate de méthyle.

En 1920, paralysie faciale traitée par l'électricité, et des applications de salicylate de méthyle ; guérison progressive.

En 1921, névralgies du plexus brachial. Depuis, douleurs intermittentes siégeant dans les membres supérieurs.

Depuis deux ans, lésions déformantes progressives au niveau des articulations interphalangiennes des doigts de la main droite avec maximum de déformation au niveau du pouce. Phénomènes douloureux continus, mais l'évolution se fait par crises apparaissant de façon irrégulière, et durant environ une douzaine de jours. A ces moments, douleurs intenses au niveau des articulations intéressées. La flexion des

phalanges et l'opposition du pouce sont impossibles, les mouvements de flexion des doigts sont très limités.

De plus, douleurs névralgiques irradiées au niveau de toute la face antérieure de l'avant-bras jusqu'au coude.

Le sommeil est impossible en raison des douleurs. Urines, 1 litre. Tension 15/7.

Traitements. — La malade se contente d'une médication purement externe (frictions au dermatol, salicylate de méthyle), car elle ne peut supporter aucun antinévralgique : l'aspirine surtout lui occasionne des troubles gastriques tels qu'elle a dû renoncer à son emploi.

Nous lui donnons de l'oxyquinothéïne.

Un premier cachet de 0 gr. 15 est absorbé à 9 heures du soir. Son absorption est suivie, après un quart d'heure, d'une sédation relative de tous les phénomènes douloureux, et procure à la malade un sommeil très calme jusqu'à 4 heures du matin.

Dans la journée du lendemain, elle absorbe 0 gr. 45 du médicament. Les phénomènes douloureux ne se renouvellent pas, mais on constate l'apparition de quelques bourdonnements d'oreilles et de légères sensations de vertige. Nous conseillons à la malade, devant ces quelques manifestations d'intolérance, de s'en tenir à deux cachets de 0 gr. 15 par jour. Les malaises constatés disparaissent ; les douleurs névralgiques de l'avant-bras et celles qui siégeaient au niveau des articulations disparaissent complètement ; les mouvements, peu à peu, redeviennent possibles et,

huit jours après son apparition, la crise avait totalement disparu.

A noter que la quantité des urines est passée de 1.000 à 1.250 grammes en 24 heures.

Une triple action :

- sur les douleurs névralgiques ;
- sur les douleurs articulaires ;
- sur la crise elle-même

peut se dégager des observations qui précèdent.

Les deux premières sont indiscutables. En effet, la sédation est presque immédiate et suit de dix minutes à une demi-heure l'ingestion d'oxyquinothéine. La troisième est moins certaine : rien ne permet d'affirmer qu'avec une autre médication, la crise n'eût pas eu la même durée. Pourtant, l'amélioration plus rapide constatée peut logiquement être rattachée à l'action du médicament, étant donné l'incertitude dans laquelle on se trouve sur la genèse du rhumatisme chronique, et l'action physiologique complexe du produit en expérience.

Dans toutes les affections qui précèdent : céphalées, névralgies, douleurs articulaires et névralgiques d'origine rhumatismale, la médication antinévralgique constituait la base même de la thérapeutique.

Les observations qui suivent groupent quelques cas cliniques très différents, qui ne sont pas, à coup sûr, justiciables de la seule médication sédative, mais où

la douleur constitue un symptôme dominant qui, indépendamment de la thérapeutique employée dans ces cas particuliers, demande à être traité.

OBSERVATION XXIV

Douleurs fulgurantes du tabès

Mme P..., 49 ans:

Vient consulter pour des douleurs extrêmement vives qu'elle ressent au niveau des membres inférieurs.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — Mariée, sans enfant, deux fausses couches. Déclare, sans réticence, avoir contracté la syphilis vingt ans auparavant d'un enfant qu'elle avait en nourrice. A été depuis continuellement malade : soignée de façon très régulière par les iodures et le bismuth, elle n'a jamais reçu d'arsenicaux.

Il y a huit ans, elle a présenté une choroïdite ; malgré les soins dont elle a été l'objet, la vision de l'œil gauche = 0, et celle de l'œil droit est très diminuée. N'a jamais présenté antérieurement de crises douloureuses analogues à celles qu'elle présente actuellement. Ces douleurs, qui ont débuté vingt-quatre heures avant que nous ne voyions la malade, apparaissent sous forme de paroxysmes réguliers très intenses survenant environ toutes les dix minutes, d'une durée très brève : quelques secondes à peine. Elles empêchent le sommeil et gênent même l'alimentation. Etant donné les antécédents de la malade, on pense aux *douleurs fulgurantes du tabès*. Le diagnostic est

confirmé par l'examen physique qui montre : abolition des réflexes achilléens et rotuliens, signe d'Argyll-Robertson pour l'œil sain, signe de Romberg très net mais pas d'autre incoordination motrice.

Traitements. — En dehors d'un traitement spécifique interne par les arsenicaux, on essaie pour calmer la douleur :

Bromidia — aucun résultat.

L'aspirine n'amène aucune sédation.

L'Oxyquinothéïne à la dose de 0 gr. 60 ne fait pas disparaître complètement les paroxysmes, mais les atténue de façon telle que la malade peut reposer et s'alimenter.

La médication est continuée pendant huit jours avec le même résultat.

OBSERVATION XXV

Attaque de Goutte

M. C...,

Malade, qui présente depuis plusieurs années, environ tous les deux mois, des crises de goutte classiques, localisées à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil droit, avec rougeur ; dilation des veines-superficielles.

On relève la même affection dans ses antécédents héréditaires : sa mère en fut, en effet, atteinte dès l'âge de 20 ans.

Le malade a tout essayé pour calmer la douleur ex-

trêmement intense, et qui l'empêche, au cours des crises, de trouver le sommeil.

Les applications externes les plus diverses, conseillées dans ces cas, restent sans résultat.

L'absorption d'antipyrine, de pyramidon, bien que diminuant la douleur, est assez mal supportée (douleurs gastriques) et, de plus, elle provoque une oligurie marquée (ce fait a été constaté par le malade lui-même qui ne l'a pas déterminé exactement). Mêmes remarques pour l'aspirine.

Tous ces médicaments ont une action très réelle sur la douleur provoquée par la crise, mais la sédation n'est pas suffisante pour permettre au malade de reposer.

En juillet 1929, nouvelle attaque, le malade absorbe alors un cachet contenant 0 gr. 15 d'oxyquinothéine, à laquelle nous avons associé 0 gr. 20 de pyramidon et 0 gr. 20 de phénacétine. L'ingestion du cachet fut suivie d'un résultat rapide : un quart d'heure après, la douleur diminuait progressivement et le malade s'endormait. Réveillé vers trois heures du matin, l'absorption d'un nouveau cachet était suivie du même effet. Le malade supporte parfaitement la médication : aucune intolérance gastrique ; de plus, il semble que l'action nocive sur le rein que produisait le pyramidon ait été neutralisée par l'oxyquinothéine, car l'oligurie qui suivait, à l'ordinaire, l'absorption de pyramidon ne se produisit pas.

Il résulte donc de cette observation, que l'oxyquinothéine est particulièrement indiquée pour calmer les

douleurs de la crise de goutte. Cela n'est pas pour nous surprendre. M. le Professeur Loeper, en effet, dans un récent article (*Progrès médical*, 30 octobre 1929), préconise, parmi d'autres médications analgésiques, le pyramidon, la phénacétine, les sels de quinine — tout en faisant remarquer l'action nocive que ces médicaments peuvent avoir sur le rein et sur la muqueuse gastrique : « l'on sait de quelle sensibilité est doué l'estomac du goutteux au cours d'une crise de goutte ».

L'oxyquinothéine semble donc avoir une supériorité nette sur ces produits, car, bien tolérée par l'estomac, elle a, de plus, une action bienfaisante sur le rein. Les résultats obtenus s'accordent parfaitement avec ce que nous savons sur les propriétés physiologiques du médicament.

OBSERVATION XXVI

Coliques néphrétiques

Mme P..., 56 ans.

Présente, le 13 août 1929, un syndrome douloureux abdominal d'une extrême violence.

Antécédents héréditaires. — Impossibles à préciser,

Antécédents personnels. — Son passé pathologique le plus important est un passé *rénal*. Elle présente, depuis six ans, une néphrite chronique reconnue et traitée. L'albuminurie, qui avait été très importante, avait dans les derniers temps notablement diminué. La tension qui avait été de 19/11, avait, elle aussi, sérieusement baissé, et n'était plus que de 15/8. Néanmoins,

au moindre excès de fatigue, la malade présentait aux membres inférieurs un oedème notable, et le matin, avait la sensation que ses mains « étaient gonflées ». Enfin, depuis une huitaine de jours, elle avait constaté une diminution nette de la quantité de ses urines et avait noté que celles de la nuit, abandonnées dans un vase, laissaient sédimenter un dépôt solide ressemblant à du « sable fin ».

L'affection actuelle a débuté brusquement le soir. Soudainement, la malade fut prise de douleurs atroces, siégeant d'abord au niveau de la région lombaire droite, s'irradiant jusque dans la région inguinale du même côté et dans les grandes lèvres. Cette douleur continuelle présentait, de plus, des phénomènes paroxystiques au cours desquels elle devenait littéralement intolérable. La miction de la nuit était représentée par une infime quantité d'urine épaisse, boueuse, sanguinolente.

Le diagnostic de colique néphrétique consécutive à une lithiase rénale était manifeste.

La morphine paraissant contrindiquée chez cette malade et, d'autre part, la douleur, le lendemain matin, persistant toujours aussi violente, on essaya de la calmer — sans grand espoir de succès — par l'ingestion d'oxyquinothéine, sans préjudice, d'ailleurs, du traitement ultérieur usité en pareil cas.

On donna donc à la malade un cachet de 0 gr. 15 d'oxyquinothéine : un quart d'heure après l'ingestion, les phénomènes douloureux s'atténuant, la malade put reposer, ce qu'elle n'avait pu encore faire depuis le début des accidents présentés.

Cette sédation dura environ deux heures, au bout desquelles la malade eut un nouvel accès paroxystique, L'absorption d'un second cachet fut suivi du même effet que l'absorption du premier. Les urines de la journée furent relativement assez abondantes : 800 grammes environ. Au fond du vase, on retrouva un calcul de la grosseur d'une petite lentille.

OBSERVATION XXVII

Observation due à l'amabilité
de M. le Docteur PÉLISSIER

Mme R...

Malade âgée de 60 ans, soignée depuis longtemps pour des lésions tuberculeuses évolutives se greffant sur du diabète.

En octobre, la malade présente une crise de coliques néphrétiques. Etant donné son état général déficient, on hésite à faire la piqure de morphine usitée en pareil cas.

On lui fait prendre successivement deux cachets de 0 gr. 15 d'oxyquinothéine, à une demi-heure d'intervalle (9 heures et 9 heures et demie du soir). — Atténuation rapide des douleurs, la malade s'endort une demi-heure après l'absorption du second cachet et repose toute la nuit.

Revue le lendemain matin, elle était très soulagée ; les douleurs vagues qui persistaient au niveau de la région lombaire disparurent complètement après l'ingestion d'une nouvelle dose de 0 gr. 30 du médicament.

Ces deux observations sont dignes d'intérêt. En

effet la violence de la douleur dans le cas de coliques néphrétiques est toujours telle qu'elle nécessite — chaque fois que cela est possible — l'emploi de la morphine. Le fait qu'elle s'est trouvée calmée, dans ces deux cas par la simple ingestion d'une dose minime d'Oxyquinotheine (0 gr. 30) met bien en relief l'action puissante du médicament. Celui-ci a de plus l'avantage marqué, d'être en même temps qu'analgésique un tonique du cœur et un excitateur de la sécrétion rénale.

OBSERVATION XXVIII

Lombago traumatique

M. B...

Malade, âgé de 53 ans, homme de peine dans un grand magasin, présentant des douleurs intenses dans la région dorso-lombaire.

Rien dans ses antécédents héréditaires et personnels ne mérite d'être retenu.

L'affection actuelle a débuté la veille du jour où nous voyons ce malade. Comme il portait un sac très lourd (60 kilos), il se sentit pris brusquement d'une douleur intense dans la région dorsale. Il fut obligé de poser immédiatement sa charge et de quitter son travail. Rentré chez lui, il s'alita.

A l'examen, le malade est étendu sur le dos ; le moindre mouvement exacerbe la douleur qui le tient de façon continue. La marche est impossible ; debout, le malade se tient courbé en deux. La douleur, dont le siège principal est à gauche de la colonne vertébrale, au niveau de la partie moyenne de la région dorsale,

s'irradie en ceinture à tout l'hémithorax gauche. Courbatures généralisées à toute la partie supérieure du corps. A l'inspection, on note une contracture très visible des muscles de la gouttière vertébrale gauche, s'étendant approximativement de D⁵ à D¹². La palpation au même titre que le mouvement intensifie la douleur.

Il semble bien que l'on soit en présence de douleurs musculaires d'origine traumatique, à type lombalgique, mais siégeant au niveau des vertèbres dorsales.

Pour calmer la souffrance de ce malade, avant que tout traitement local eut été institué, nous lui donnâmes un cachet de 0 gr. 15 d'oxyquinothéine. Cinq minutes après l'ingestion, les douleurs, véritablement atroces, rétrocedèrent ; les contractures au niveau de la région dorsale persistèrent, mais avec moins d'intensité ; le malade, sans trop souffrir, put faire quelques mouvements dans son lit, tels que s'asseoir, se coucher sur le côté.

L'action sédative s'exerça durant plusieurs heures (4 heures environ). Lorsque les douleurs réapparurent avec, d'ailleurs, une intensité moindre, elles furent à nouveau calmées par l'ingestion de 0 gr. 15 d'Oxyquinothéine.

OBSERVATION XXIX

Ecrasement du doigt

Mlle C...

Vient consulter après s'être laissé prendre le doigt dans l'engrenage d'une machine. A l'examen on note :

La phalange distale du médius droit est tout entière occupée par une ecchymose importante, de coloration lie de vin très foncé. Toutes les parties molles de la phalange sont sous tension — pas de plaie ni de fracture —. La palpation est excessivement douloureuse. Mais ce qui fait le plus souffrir la malade, ce n'est pas tellement la lésion locale que des irradiations douloureuses partant du doigt et s'étendant à l'avant-bras, et au bras jusqu'au niveau de l'épaule. Ces irradiations continuelles s'exaspèrent à certains moments et sont tellement intenses que la blessée est alors obligée de se lever et de marcher de long en large dans sa chambre.

Les bains ne procurent qu'un soulagement momentané, de courte durée.

Nous donnons alors à la malade un cachet de 0 gr. 15 d'oxyquinothéine.

Vingt minutes après l'ingestion, les irradiations disparaissent. Il ne subsiste plus que la douleur locale au niveau de la lésion, assez supportable pour permettre à la malade de reposer. La sédation obtenue ainsi dure environ deux heures. Puis les douleurs reprennent, mais elles sont calmées à nouveau par l'absorption d'un second cachet d'oxyquinothéine.

OBSERVATION XXX

M. A..., 37 ans.

A la suite d'un cathétérisme urétéral du rein droit suivi d'une instillation de nitrate d'argent, présente dans la région lombaire du même côté, une douleur

intense avec paroxysmes, dans les 24 heures qui suivent.

L'aspirine à doses massives ne calme pas ces douleurs.

Un cachet d'oxyquinothéine, vingt-cinq minutes après son absorption, apaise les crises paroxystiques et rend la souffrance tolérable.

Un second, pris une heure après, calme complètement la douleur et permet au malade de reposer.

Intensité, rapidité, généralité de l'action, quel que soit l'organe siège de douleur, absence d'accoutumance, tels semblent bien être les résultats obtenus par l'emploi d'oxyquinothéine et prouvés par les observations que nous venons d'exposer. Cependant, nous ne voudrions pas que l'on nous accusât de trop généraliser ; parmi les très nombreux malades que nous avons vus, certains ont été rebelles à l'action du médicament, certains autres se trouvaient davantage soulagés par l'absorption de tel ou tel autre analgésique. C'est d'ailleurs là un fait courant, dépendant de l'état de réception dans lequel se trouve le sujet. Il n'en reste pas moins vrai que la trimethyldioxyquinoxypurine mérite pleinement, par la puissance de son action, la facilité avec laquelle les malades la supportent, d'être classée parmi les meilleurs médicaments sédatifs de la douleur.

Action sur la Température

Plusieurs raisons devaient nous inciter à faire cette étude.

Tout d'abord, l'action depuis longtemps connue de la quinine sur la température, l'action spécifique sur l'accès fébrile palustre étant mise à part. Mais, si la quinine, d'après Manquat, « jouit d'une certaine action antithermique générale qu'elle doit surtout à sa propriété de diminuer les combustions » elle n'a qu'un faible pouvoir antithermique, et il est nécessaire d'en employer des doses relativement considérables, parfois même dangereuses, pour obtenir un abaissement notable de la température.

Retrouverions-nous ces propriétés dans l'oxyquinothéine ? ou bien, au contraire, douée, ainsi que nous avons essayé de le prouver, d'un remarquable pouvoir analgésique, serait-elle capable, à doses faibles, d'abaisser brusquement la température ? Ce en quoi elle partagerait les propriétés de la plupart des autres analgésiques qui, étant donné la proximité des centres sensitifs et thermo-régulateurs, sont en même temps analgésiques et antithermiques.

Mais ainsi que le fait remarquer Fourneau, cette association d'effets physiologiques n'est pas nécessairement constante. Aussi, une troisième hypothèse était-elle possible : l'absence d'une action quelconque de l'oxyquinothéine sur la température. Disons-le tout de suite, cette dernière hypothèse ne s'est pas vérifiée.

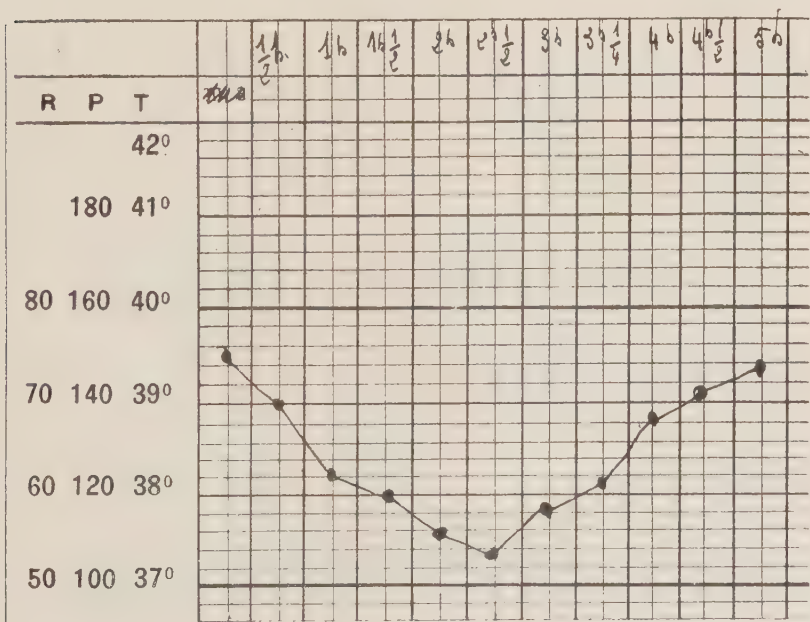
Nous avons étudié l'action sur la température chez les malades pyrétiques, à qui nous avons donné de l'oxyquinothéine à la dose de 0 gr. 15 à 0 gr. 30. Nous avons ensuite pris la température de demi-heure en demi-heure. Comme il ne servirait à rien de multiplier les observations de ce genre, nous n'en reproduisons que deux représentant deux modes de réaction différents au médicament.

Nous relaterons ensuite quelques cas d'affections fébriles, où l'administration d'oxyquinothéine semble avoir donné de bons résultats thérapeutiques.

OBSERVATION XXXI

Mme M...

Malade, âgée de 51 ans, atteinte d'une affection d'allure grippale.



On voit chez cette malade que la température, qui était de $39^{\circ}6$ est fortement influencée par l'administration de 0 gr. 15 d'oxyquinothéine. La chute n'est pourtant pas brutale. le point décline à $37^{\circ}5$ n'est atteint progressivement que deux heures et demie après l'absorption du médicament. La courbe remonte ensuite progressivement à peu près durant le même temps qu'elle a mis à descendre, et atteint $39^{\circ}4$ cinq heures seulement après l'absorption du médicament.

A noter que chez cette malade la chute de la température n'a pas donné lieu aux frissons et aux sueurs profuses qui accompagnent généralement ce phénomène ; cela est dû vraisemblablement à la façon progressive dont il s'est produit. La malade a accusé une sensation de bien-être au moment où elle était presque apyrétique ($37^{\circ}5$).

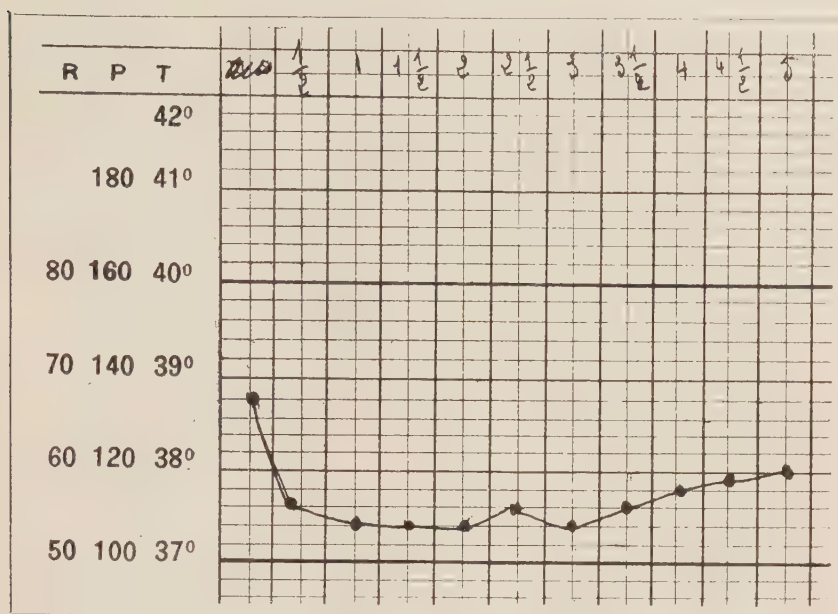
OBSERVATION XXXII

Mme F..., 27 ans

Atteinte d'une affection fébrile à allure grippale.

Ici, la température, qui était à $38^{\circ}8$, est tombée brusquement d'un degré, une demi-heure après l'absorption du médicament. Dès un quart d'heure après l'ingestion, nous pouvions, d'ailleurs, prévoir ce résultat, car la malade présentait quelques frissons, en même temps que des sueurs profuses. Durant la demi-heure suivante, il se produit encore un abaissement de $2/10$ de degré. La température se maintient à $37^{\circ}6$ pendant une heure et demie. A ce moment (trois heu-

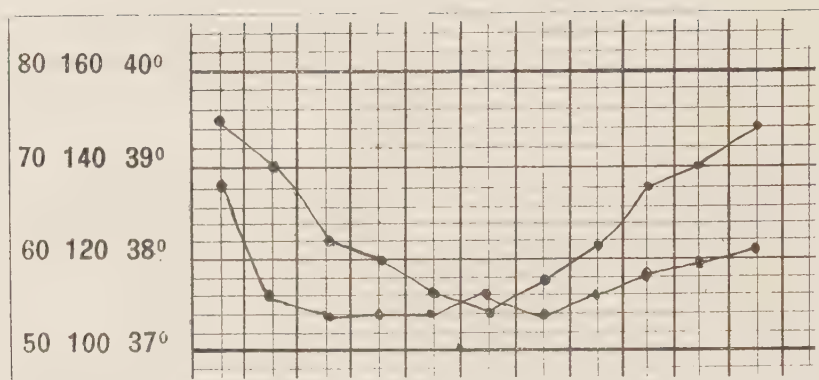
res et demie après l'absorption du médicament), la courbe se redresse progressivement de façon assez lente.



Dans ces deux cas, l'étude des variations subies par la courbe de température, sous l'influence de l'administration d'oxyquinothéine nous prouve que celle-ci est douée d'un pouvoir antithermique, en tout point comparable à celui de l'antipyrine ou du pyramidon.

La différence qui existe entre l'allure de chacune des deux courbes reproduites ci-dessus et illustrée par le graphique suivant :

Peut être interprétée de la façon suivante : le mode d'action de l'oxyquinothéine sur la température est fonction de la façon dont le malade élimine le médicament.



Dans le premier cas, le produit n'est fixé que partiellement par l'organisme, l'action est maxima au bout de deux heures. A partir de ce moment, l'élimination étant rapide, l'effet cesse de se faire sentir et la courbe s'infléchit fortement en sens inverse. Dans le second cas, le médicament se fixe à dose massive dans l'organisme, il s'ensuit une chute plus brusque de la température. L'effet maximum est atteint en une heure, mais l'élimination se faisant très lentement, la durée de l'action est beaucoup plus prolongée que dans le premier cas, et la courbe ne se redresse que très doucement.

OBSERVATION XXXIII

Mlle G... C... (*Service de M. le Professeur SAVY*)

Malade, âgée de 28 ans, entrée dans le service pour une intoxication par le gaz d'éclairage.

Dans ses antécédents personnels, on relève une pé-

ritonite bacillaire à 17 ans. A 26 ans, elle présenta une violente crise d'albumine qui persista plusieurs mois.

A l'examen : poumons : matité du sommet droit avec léger retentissement à la toux.

Abdomen : gros rein droit douloureux, avec phénomènes de cystite.

Vers le 20 juin 1929, apparurent des céphalées violentes en même temps qu'une élévation notable de la température (entre 38°5 et 39°5). Pas de signes méningitiques : ni Kernig, ni raideur de la nuque. Pas de signes d'hypertension intracrânienne, pas d'augmentation de l'urée sanguine. En somme, céphalées avec augmentation assez considérable de la température, sans qu'on puisse rattacher ces phénomènes à une cause quelconque.

Le 3 juillet, augmentation des phénomènes de cystite, apparition de rétention d'urine. On est obligé de sonder la malade le 3 et le 4.

Les anti-névralgiques employés (aspirine, pyramidon) sont restés sans effet, tant sur les douleurs provoquées par la cystite que sur les céphalées. Le 5 juillet, on donne à la malade de l'oxyquinéthéine. Un premier cachet de 0 gr. 15 provoque, quelques minutes après son absorption, l'apparition de frissons accompagnés de quelques sueurs. Ces phénomènes sont toutefois assez peu accentués. La température tombe de un degré. En même temps, la malade note elle-même une grosse atténuation de sa céphalée.

La chute de température n'est d'ailleurs que passagère, elle dure environ trois heures.

La médication est continuée durant les jours suivants, à raison de deux cachets de 0 gr. 15, donnés loin des prises de température, et avec toujours les mêmes résultats.

Les céphalées ayant disparu, et la température étant tombée, la malade passe dans un service de chirurgie le 11 juillet.

OBSERVATION XXXIV

Grippe bénigne

Mme J...

Âgée de 46 ans, qui, depuis plusieurs jours, présente une température oscillant autour de 38°5-39°, accompagnée de douleurs diffuses au niveau des régions lombaire et dorsale.

Antécédents héréditaires. — Mère arthritique.

Antécédents personnels. — Depuis une dizaine d'années, douleurs névralgiques au niveau des épaules et des bras. Névralgie intercostale en 1927.

En 1928, l'intensité et la persistance des douleurs au niveau des régions dorsale et lombaire ont nécessité une saison à Neyret, d'où la malade est sortie très améliorée. Néanmoins, ces phénomènes douloureux réapparaissent intenses à l'occasion d'un refroidissement, d'un changement de temps, etc...

Le 23 octobre 1929, Mme J... qui, depuis deux jours présentait une céphalée peu marquée, mais tenace, fut prise de quelques frissons, en même temps que s'accroissaient et devenaient très intenses les douleurs res-

senties au niveau des régions lombaire et dorsale. La température prise à ce moment était de 39° .

Le 26 octobre, à l'examen, à part la température à $38^{\circ}9$, le pouls à 100, et les douleurs dont elle se plaint, la malade ne présente rien d'anormal :

Rien aux poumons, rien à l'abdomen, rien d'apparent au niveau de la colonne vertébrale. On note pourtant une inflammation peu accentuée de l'arrière-gorge.

La malade a déjà absorbé de la quinine : un comprimé de 0 gr. 10, dont l'unique effet fut de lui causer des bourdonnements d'oreilles.

L'aspirine a provoqué des sueurs profuses intenses sans amener la moindre sédation des douleurs dont souffre la malade.

Un cachet d'oxyquinoléine absorbé à 16 h. 30, provoque, dix minutes après son ingestion, une chute de température ($38^{\circ}9-37^{\circ}5$) rapide, mais qui n'est accompagnée d'aucun malaise. Le pouls descend à 80 et il est beaucoup mieux frappé.

Les douleurs lombaires disparaissent complètement, mais les douleurs dorsales persistent, quoique notamment atténuées.

À 21 heures, la température est remontée à 39° , et les douleurs ont réapparu, mais l'absorption d'un second cachet calme complètement ces dernières, et la malade peut reposer, ce qu'elle n'avait pu faire depuis le début de son affection.

OBSERVATION XXXV

Mme C...

Malade, âgée de 62 ans, qui, depuis plusieurs jours, présente une température assez élevée (aux environs de 38°5), accompagnée de céphalées très tenaces, se caractérisant par une pesanteur de la tête plus que par une douleur véritable.

De plus, courbatures généralisées prédominant au niveau de la région dorsale — adynamie caractérisée. — Tension 11/6.

On donne à la malade 0 gr. 15 d'oxyquinothéine le 15 octobre (trois jours après le début de l'affection), alors que sa température atteignait 39°3, pouls à 105, assez mal frappé. Environ un quart d'heure après l'absorption du cachet, la malade accusait elle-même une sensation de bien-être : la céphalée avait disparu, les courbatures s'étaient atténuées, l'asthénie était moins prononcée. La température, prise une demi-heure après l'ingestion, n'est plus qu'à 38°1, le pouls à 85 est plus énergique, la tension est de 12,5/7. Ces phénomènes se sont produits sans amener le moindre malaise.

La malade absorbe par la suite, quotidiennement, 0 gr. 30 d'oxyquinothéine, prise en deux fois, matin et soir. L'ingestion est régulièrement suivie des mêmes effets.

OBSERVATION XXXVI

M. P... P..., 35 ans.

Malade vu le 29 Mars, qui, depuis deux jours, pré-

sentait une température oscillant autour de 38°5. Courbatures généralisées prédominant au niveau de la région dorso-lombaire, anorexie complète, sensation d'asthénie.

Examen négatif au point de vue pulmonaire, pas d'infection rhino-pharyngée, pas de céphalée.

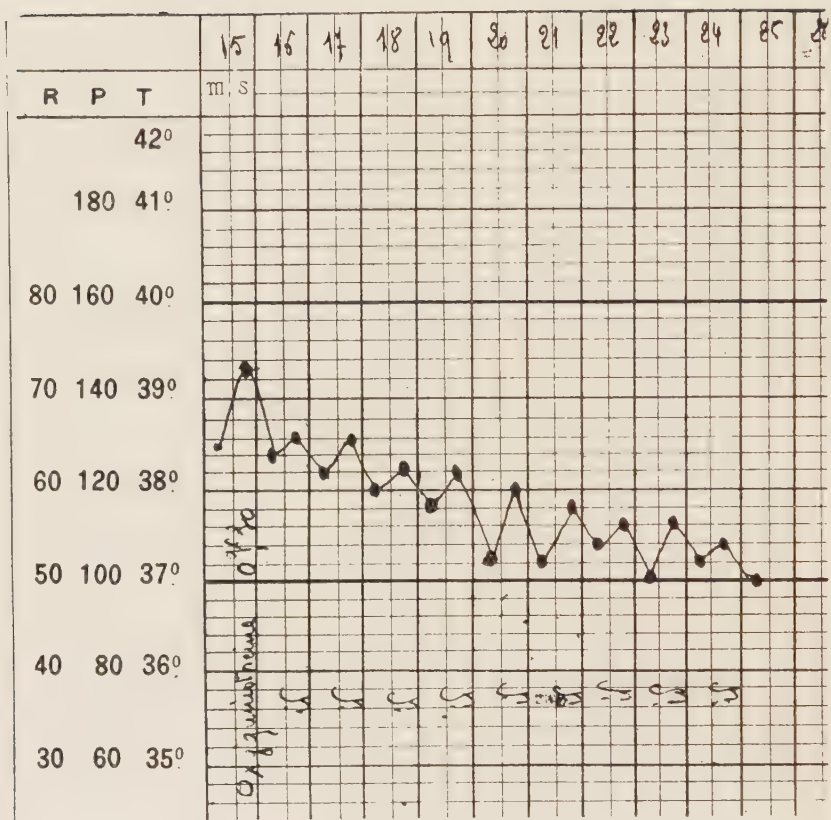
Plusieurs comprimés d'aspirine, absorbés, n'ont amené qu'une amélioration tout-à-fait passagère et de courte durée.

Un cachet d'oxyquinothéine de 0 gr. 15, pris vers 15 heures, amène, environ un quart d'heure après son ingestion, une chute brusque de température, accompagnée de sueurs profuses. La sensation d'asthénie s'atténue, les courbatures sont moins douloureuses,

Un nouveau cachet absorbé à 21 heures amène un sommeil normal et le lendemain, en s'éveillant, le malade constate la disparition de tous les symptômes morbides ; il ne persiste plus qu'une légère impression de fatigue.

Dans tous les cas qui précèdent, il s'agit de gripes saisonnières bénignes. Nous avons remarqué, outre l'amélioration immédiate des symptômes subjectifs et une baisse rapide de la fièvre qui remonte ensuite, un abaissement lent et progressif de la courbe de température à partir du jour où nous commençons à administrer le médicament : à titre d'exemple nous reproduisons ici la courbe de Mme C...

Les malades pourtant n'absorbaient l'oxyquino-



théine que loin des heures de prise de température. Cela nous paraît, à tout le moins une coïncidence digne d'être notée.

L'action heureuse que semble exercer le médicament sur les affections grippales est très facilement explicable. En effet, on a tendance actuellement à considérer, avec le Professeur Chalier, que la quinine a, sur la grippe, une action, quasi spécifique. Certains auteurs, comme Mossé et Huchard, en conseillent

l'emploi à doses massives (Académie de Médecine, 23 octobre 1894 et *Revue de Médecine* 1895).

Mais, comme l'a fait remarquer Fernet, une action dépressive est à redouter à ces doses. Aussi, emploie-t-on généralement des doses moyennes (0 gr. 50-0 gr. 75). Lyon conseille la formule suivante :

Bromhydrate de quinine.....	0.25
Caféïne	0.05
Sulfate neutre de strychnine	1 mili- gramme

M. le Professeur Savy emploie simultanément l'aspirine à la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme, dans le cas de fièvre élevée, céphalée, douleurs vives.

Or, les effets de l'association quinine-caféïne se retrouvent intacts dans l'oxyquinothéïne ; celle-ci produit une action très heureuse sur le tonus général, en même temps qu'elle a une action élective sur la douleur, et sur la température. Son emploi paraît donc, dans ces cas, particulièrement indiqué.

Action sur le Paludisme

Malgré la brièveté de l'étude qui précède, il paraît pourtant certain que l'oxyquinothéïne, en même temps qu'elle possède une action très efficace sur la douleur, agit directement d'une façon incontestable sur les centres thermo-régulateurs.

Cependant, il ne nous faut pas perdre de vue les éléments qui la constituent et qui, nous l'avons vu,

conservent dans la combinaison toutes leurs propriétés physiologiques.

On était, dès lors, amené à se demander si, en plus de cette action directe sur les centres thermiques, le produit en expérience ne possédait pas l'action spécifique de la quinine sur l'hématozoaire de Laveran et sur les fièvres telluriques. Les résultats obtenus dans les observations VII, VIII et IX, où l'on peut logiquement, semble-t-il, attribuer aux céphalées une étiologie palustre, paraissent indiquer que ces recherches seraient suivies d'un résultat intéressant : l'oxyquinothéine se comporterait comme un véritable sel de quinine, très actif à des doses relativement faibles, ce qui, joint à ses propriétés analgésiques, en ferait un médicament précieux.

Malheureusement, la multiplicité des formes cliniques de l'infection palustre, la foule des manifestations pathologiques auxquelles elle donne lieu dans ses formes larvées, ou au contraire, dans ses complications, ne nous ont pas permis de faire cette étude, qui aurait dépassé le cadre du modeste travail que nous présentons aujourd'hui.

Néanmoins, nous avons prié un de nos excellents camarades, le Docteur H. Scemama, de bien vouloir s'il en avait l'occasion, se rendre compte de l'action que pouvait avoir l'oxyquinothéine sur des paludéens en état de crise. Il a eu l'amabilité de nous envoyer un certain nombre d'observations prises à l'Hôpital de Tunis.

A titre documentaire, nous en reproduisons trois. Elles semblent bien prouver que notre hypothèse n'était pas sans fondement, et qu'une étude plus approfondie ne serait pas dénuée d'intérêt.

OBSERVATION XXXVII

M. P... M..., 35 ans.

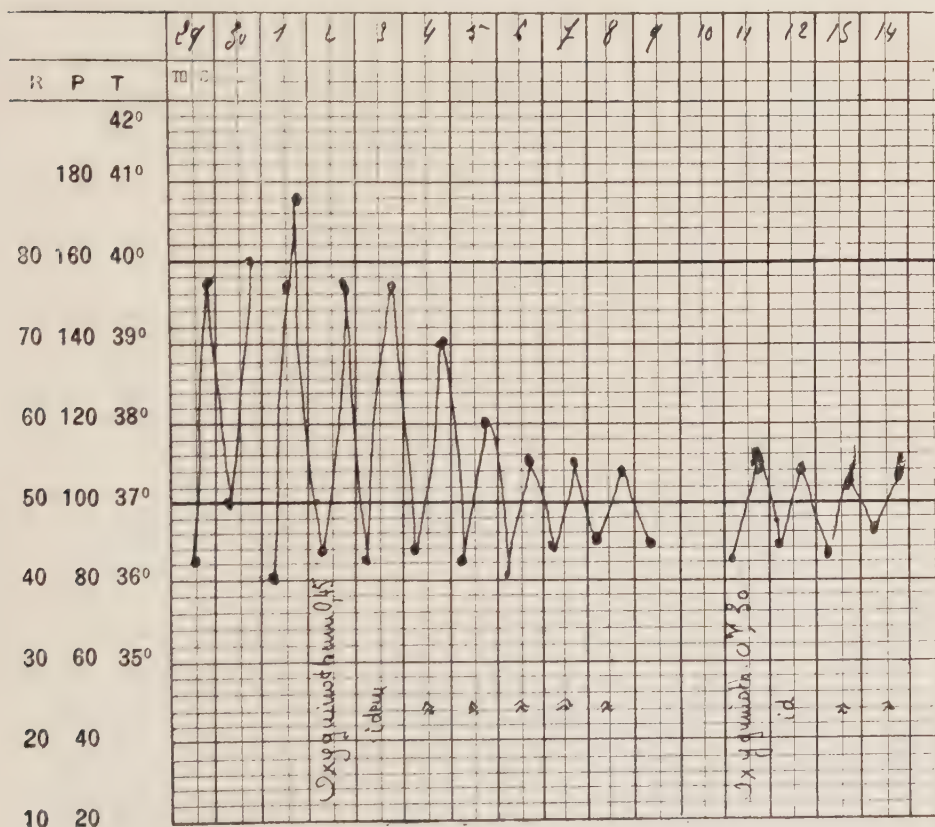
Malade vu le 2 octobre, présentant une fièvre intermittente quotidienne :

29 septembre : matin.... 36°2 soir.... 39°7

30 septembre : matin.... 37° soir.... 40°

1^{er} octobre : matin.... 36° soir.... 40°8

L'absorption de la quinine per os provoque une intolérance gastrique. Une injection intra-musculaire



lui ayant causé des souffrances insupportables, il n'en est pas pratiqué une seconde.

On donne alors à ce malade trois cachets d'oxyquinoléine par jour, à partir du 2 octobre ; le soir de ce même jour, la température est de 39°7.

Elle baisse progressivement les jours suivants (voir courbe de température N° 5), et le 6 octobre, la température vespérale n'est plus que de 37°5. On interrompt alors la médication le 9 octobre : le malade ne ressent aucun trouble pendant deux jours.

Le troisième jour (11 octobre) apparition de céphalée, d'adynamie. Le malade reprend 0 gr. 30 d'oxyquinoléine quotidiennement pendant trois jours. Le 15, il ne présente plus aucune manifestation morbide, et sort, à ce moment, de l'hôpital.

OBSERVATION XXXVIII

M. Amar Ben R...

Malade âgé de 49 ans, rentrant à l'hôpital le 10 juillet 1929, avec une température de 40°7. Ses antécédents personnels sont difficiles à faire préciser : il a présenté, au cours de ces dernières années, plusieurs accès de paludisme, dont le premier remonte à dix ans environ.

1 *L'examen* : il présente une céphalée très vive accompagnée de quelques troubles gastriques, gros foie, grosse rate. Sa température vespérale est, le 10 juillet, de 40°7. Le 11, apyrexie complète. Le 12, elle remonte à 40°5, et retombe le 13 à la normale. Puis,

pendant trois jours, la température se maintient aux environs de 38°.

Le 17 juillet, survient une autre série d'accès : 40°7, deux jours d'apyrexie. Le 20, la température est à 40°2 ; normale le 21, elle remonte, le 22, à 38°1, et se maintient à ce niveau pendant trois jours. Le 25 juillet, on ordonne de l'oxyquinothéine à la dose de trois cachets de 0 gr. 15 par jour. Normalement, on devrait avoir, après les trois jours de température à 38°, une série d'accès comme les précédents ; il n'en est rien. La température reste à 38°5 pendant deux jours. La céphalée a disparu, le sommeil est redevenu possible. La température redevient tout à fait normale pendant cinq jours jusqu'au 31 juillet.

Le malade est alors au septième jour de traitement avec 0 gr. 45 d'oxyquinothéine par jour : il a pris 21 cachets. On réduit alors la dose à 0 gr. 30 par jour ; la température reste normale jusqu'au 2 août. A ce moment, la fièvre qui semblait tout à fait disparue remonte légèrement. De crainte de voir réapparaître les accès, on rétablit la dose à 0 gr. 45. La température baisse à nouveau ; maintien de cette dose pendant cinq jours ; à ce moment, le malade dont les accès ont complètement disparu, demande à rentrer chez lui le 7 août.

A noter que ce malade avait pour la quinine une intolérance gastrique absolue, et qu'il redoutait fort les injections, extrêmement douloureuses,

OBSERVATION XXXIX

M. J... P..., 48 ans.

Entre à l'hôpital avec une température de 40° accompagnée d'adynamie, de prostration, et de céphalée. La langue est chargée, la constipation opiniâtre. La palpation de la rate la révèle très grosse.

Par la famille, on apprend que le malade a présenté deux mois auparavant un fort accès de paludisme, au cours duquel sa température s'est maintenue à 40° pendant six jours, malgré une thérapeutique par la quinine entreprise dès le début. Ce n'est qu'à partir du septième jour, qu'elle a cédé aux injections de quinine.

On donne quotidiennement au malade 0 gr. 45 d'oxyquinothéine en trois fois pendant deux jours. La température ne cède pas, et l'on était sur le point de changer la médication quand, le troisième jour, se produit une rémission de la fièvre à 39°6.

On continue à donner 0 gr. 45 pendant le troisième et le quatrième jour. Le cinquième, on augmente la dose (0 gr. 60), aucune intolérance ne se manifeste, et la fièvre tombe complètement, entraînant avec elle tous les troubles.

Il est donc certain (si l'on admet que ce second accès fut identique au premier) que la température, sous l'action de l'oxyquinothéine, au lieu de rester six jours à 40°, comme avec les injections de quinine, n'est demeurée que deux jours à ce niveau, puis est descendue en lysis.

Conclusions

I. — La triméthyldioxyquinoxypurine (oxyquinothéine) est bien un *corps nouveau*, résultant de la combinaison, et non d'une simple juxtaposition, ou d'un simple mélange de « quinine et de caféine ».

II. — Ce corps est doué de *propriétés physiques* spéciales : coloration, solubilité, point de fusion, spectre d'absorption, d'une *composition et de propriétés chimiques* bien définies qui lui donnent une physionomie que ne possèdent ni la quinine, ni la caféine.

III. — Les *propriétés physiologiques* de l'oxyquinothéine sont, en quelque sorte, la synthèse de celles de la quinine, et de celles de la caféine : même action sur le système nerveux, les appareils circulatoire, urinaire, digestif, musculaire. Elle diffère, pourtant, de ces deux corps par le mode d'action, le moment où se produit cette action, et par une propriété spéciale de provoquer, à forte dose, une sorte d'anesthésie, et d'être, à dose plus faible, un hypnotique léger.

IV. — Les *propriétés thérapeutiques* de l'oxyquinothéine sont tellement typiques qu'il ne serait pas besoin de chercher ailleurs des caractères susceptibles de la différencier d'une simple association : quinine-

caféine. Ce corps, à lui seul, et à des doses relativement faibles, est un sédatif remarquable de la douleur, généralement très bien toléré, agissant même là où d'autres analgésiques provoquent des troubles ou demeurent inefficaces, et ne produisant pas d'accoutumance.

Enfin, il est doué de *propriétés antithermiques* nettes, donc indiqué dans certaines affections pyrétiques, et en particulier la grippe.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

PAUL SAVY.

Vu :

LE DOYEN :

J. LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 23 Novembre 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :

J. GHEUSI.

Bibliographie

Aucune bibliographie n'existe sur la trimethyldioxyquinoxypurine.

Celle que nous donnons ci-après se rapporte uniquement à ses constituants.

ACH. — Über die diuretische Wirkung einiger Purinderivate. *Archiven für Experimental Path. u. Pharm...* (44), 319, 1900.

ARNOZAN. — *Précis de Thérapeutique*, I.

AUD'HUI. — *Traité de Thérapeutique*.

CHALIER. — De la grippe. *Progrès Médical*, 1919.

COMSTOCK et KOENIGS. — *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. XX, p. 2510 et 2674 ; t. XIX, p. 2853.

DESTOUCHES. — *La quinine en thérapeutique*.

FOURNEAU. — *Préparation des médicaments organiques*.

GRIMAUX et ARNAUD. — *Comptes rendus*, t. CXII, p. 774 ; *Bull. de Soc. Chim.* (3), t. VII, p. 304

HESSE. — *Berichte*, t. XVI, p. 58 ;

— *Annalen*, t. CXXXV, p. 325 ; t. CXLVIII, p. 241.

HOOGWERFF et VAN DORGS. — *Annalen*, t. CCIV, p. 84.

HUCHARD. — *La quinine dans la grippe*. Acad. de Méd., 27 février 1900.

HUGOUNENCQ et FLORENCE. — *Principes de Pharmacodynamie.*

KOENIGS. — *Berichte*, t. XIV, p. 1852.

JAKOBIS und GOLOWINSKI. — Ein beitrage zur Frage der verschiedenen Wirkung der Koffeins auf *Rana esculenta* und *Rana temporaria*. *Arch. für experimental Path. und Pharmakol.*, 1908. Supplément Band 286.

LANGLOIS. — *Comptes rendus*, t. XXXVII, p. 727.

LAVERAN. — *Du Paludisme et de son hématozoaire.*
— *Traité de Paludisme.*

LOEPER. — Traitement symptomatique de la crise de goutte. *Progrès Médical*, 30 octobre 1929.

LÉGER et JUNGFEICH. — *Les alcaloïdes du quinquina.*

LYON (G.). — Thérapeutique de la grippe. *Presse Médicale*, 10 octobre 1918.

A. LIOT. — Recherche de la quinine dans l'urine. *Médecine*, déc. 1923.

A. MANQUAT. — *Traité de Thérapeutique.*

MOREAU et CROLAS. — *Précis de Pharmacie chimique.*

MOSSÉ. — Académie de Médecine, 23 octobre 1894.

PLAVEC. — Die Herzwirkung der Methylderivate des Xanthins. *Arch. Intern. de Pharm. et Thérap.* (18). 499, 1908

POUCHET. — Article « Alcaloïdes », in *Dictionnaire de Richet*.

RICHTER. — *Lexikon*, art. « Caféine et Quinine ».

ROBIN (G.) ET COYON. — *Traité de Thérapeutique.*

SANCHEZ Y BANUS. — *Contribucion al estudio dellos antipiréticos en generale.*

SAVY. — *Précis de Pratique médicale.*

SANTESSON. — Wirkung der Kaffeein auf das Herz.
Skand. Arch. f. Physiol. (12), 259, 1902.

SCHMIEDEBER (G.) (Otto). — Vergleichende Untersuchungen über die Pharmakologische Wirkungen einiger Purinderivate. *Berichte*, (34), 2550, 1800.

SCHRODER. — Untersuchungen über einige Purinderivate. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmac.* ((72), 361, 1913.

SCHUTZENBERGER. — *Comptes rendus*, t. XLVI, p. 1065 ; t. XLVII, p. 81.

SKRAUP. — *Annalen*, CXCIX, p. 344.

THOMAS. — *Bulletin général de Thérapeutique* (137), 492, 1899.

— Etude de l'action cardio-vasculaire de quelques dérivés de la xanthine. *Revue Médicale de la Suisse romande*, (24), 673, 1904.

WURST. — *Dictionnaire de Chimie*, art. « Caféine et quinine ».

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
Historique	9
Etude physico-chimique de l'Oxyquinothéine :	
Propriétés physiques	20
Propriétés chimiques	23
Propriétés physiologiques :	
Aux doses faibles	25
Aux doses fortes	35
Absorption et élimination	41
Modes d'administration et doses	45
Propriétés thérapeutiques	47
a) Action sur la douleur	49
b) Action sur la température	102
c) Action sur le paludisme	113
Conclusions	119
